

612.115
mae
h c



**HUBUNGAN KADAR FIBRINOGEN
DENGAN FAKTOR RISIKO PADA
STROKE ISKEMIK**

**OLEH :
EDISON MARPAUNG**

TESIS

**UNTUK MEMENUHI PERSYARATAN MEMPEROLEH GELAR:
DOKTER SPESIALIS SARAF**

PADA

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
BIDANG STUDI ILMU PENYAKIT SARAF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
SEMARANG**

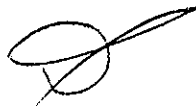
2003

TESIS
HUBUNGAN KADAR FIBRINOGEN DENGAN
FAKTOR RISIKO PADA STROKE ISKEMIK

OLEH :

EDISON MARPAUNG

Telah disetujui : tgl.....



Dr.R.B.Wirawan SpS(K)
NIP : 130259907

Pembimbing



Dr.M.I.Widiastuti Samekto SpS(K),MSc.
NIP : 130345805

Pembimbing



DR.Dr.Bambang Hartono SpS(K)
NIP : 130529447

Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf



Dr.M.Noerjanto SpS(K)
NIP : 130350524

Ketua Bagian Ilmu Penyakit Saraf

DAFTAR ISI

Daftar isi	i
Kata Pengantar	iii
Abstrak	vi
Daftar Gambar dan Tabel	viii
BAB I. PENDAHULUAN	1
I.1. Latar Belakang	1
I.2. Masalah Penelitian	4
I.3. Tujuan Penelitian	4
I.4. Mamfaat Penelitian.....	4
I.5. Hipotesis Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	5
II.1. Pengertian dan batasan Stroke	5
II.2. Klasifikasi Strke	5
II.3. Epidemiolgi	6
II.4. Patofisiologi Stroke Iskemik	8
II.5. Faktor Risiko Stroke Iskemik.....	23
II.6. Fibrinogen	33
II.7. Mamfaat Pemeriksaan Fibrinogen	36
II.8. Metode Pemeriksaan	36
Kerangka teori	38
Kerangka Konsep	39
BAB III. METODOLOGI	40
III.1. Rancang Penelitian	40

III.2. Waktu dan tempat	41
III.3. Sampel	41
III.4. Kriteria Inklusi	41
III.5. Jumlah Sampel	41
III.6. Pengumpulan Data	42
III.7. Batasan Operasional	43
III.8. Prosedur Operasional	47
III.9. Pengolahan Data	47
III.10. Alur Penelitian	48
BAB IV. HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	49
BAB V. KESIMPULAN DAN SARAN	56
DAFTAR PUSTAKA	57
LAMPIRAN	
DAFTAR RIWAYAT HIDUP	

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, yang telah melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua sehingga saya dapat menyelesaikan seluruh tugas-tugas dalam rangka mengikuti spesialisasi di Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi Semarang.

Dalam rangka melengkapi tugas tersebut, maka karya ilmiah ini dibuat sebagai karya akhir dalam menyelesaikan program pendidikan spesialisasi tersebut. Judul karya akhir saya adalah “HUBUNGAN KADAR FIBRINOGEN DENGAN FAKTOR RISIKO PADA STROKE ISKEMIK”, dimana dengan karya akhir tersebut saya berharap dapat memberikan sumbangan baik bagi masyarakat maupun pihak rumah sakit dalam pecegahan dan penatalaksanaan penyakit stroke.

Dalam kesempatan ini, saya ingin menyampaikan terima kasih sebesar besarnya kepada seluruh guru saya, yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan kepada saya selama menempuh pendidikan spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Saraf.

Pertama - tama ucapan tenma kasih saya sampaikan kepada yang terhormat Bapak Dr..M. Noerjanto, SpS (K) selaku Kepala Bagian / SMF Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi Semarang yang telah memberikan kesempatan kepada saya untuk dapat mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak DR. Dr. Bambang Hartono, SpS (K) sebagai Ketua Program Studi Ilmu Penyakit Saraf yang telah memberikan kesempatan dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak Dr. Wirawan, Sp.S (K) selaku pembimbing dalam penulisan karya ilmiah ini terutama dalam hal substansi penelitian, yang telah

meluangkan waktu dan tenaga, memberikan bimbingan dan pengarahan sehingga karya ilmiah ini dapat terselesaikan.

Kepada yang terhormat Ibu Dr. MI. Widiastuti, SpS(K), MSc, selaku pembimbing metodologi penelitian yang tidak mengenal jemu dan selalu mau memberikan waktunya untuk memberikan petunjuk dan bimbingan sehingga karya ilmiah ini dapat terselesaikan.

Kepada yang terhormat Dr. Endang Kustiowati, SpS(K), sebagai sekretaris Program Studi Ilmu Penyakit Saraf FK UNDIP / RSUP Dr Kariadi Semarang, yang telah memberikan bantuan, bimbingan dan perhatian kepada saya dalam upaya menyelesaikan program pendidikan spesialisasi.

Kepada yang terhormat Bapak dan Ibu guru saya, Bapak Dr H. Soedomo, SpS(K), Bapak Dr. Setiawan, SpS(K), Bapak Dr. MN. Jenie, SpS(K), Bapak Dr. Amin Husni, SpS(K), MSc, Bapak Dr. Y. Mardiyanto, SpS, Bapak Dr Soetejo, SpS(K), Bapak Dr. Dodik Tugasworo, SpS, Bapak Dr. Aris Catur, SpS, Ibu Dr. Dani Rahmawati, SpS, Ibu Dr. Retnaningsih, SpS, yang telah memberikan bimbingan, motivasi dan ilmu selama saya mengikuti program spesialisasi.

Kepada Bapak Dekan FK UNDIP, Bapak Direktur RSUP Dr Kariadi Semarang, Bapak Ketua PPDS-I FK-UNDIP, saya ucapkan terima kasih telah memberikan kesempatan kepada saya untuk mengikuti spesialisasi di bidang Ilmu Penyakit Saraf.

Serta kepada semua sejawat residen Ilmu Penyakit Saraf yang saya cintai, seluruh paramedis Bangsal dan Poliklinik Saraf dan juga kepada Bapak Sibud, Bapak Swastomo Djaya, Bapak Toyib, Ibu Dwi Yulastuti yang telah banyak membantu saya mengikuti pendidikan spesialisasi ini.

Ucapan terima kasih khusus kepada kedua orang tua saya yang telah disurga, yang telah melahirkan, membesarkan, mendidik, mendoakan dan membentuk saya sehingga saya boleh ada seperti sekarang ini. Saya bangga mempunyai orang tua seperti papa dan mama. Terima kasih buat nasehat yang papa/mama berikan: Segala perkara dapat kutanggung didalam Tuhan (fil.4:13) yang telah menjadi pegangan saya dalam setiap langkah menjalani hari-hari yang penuh tantangan ini.

Tidak lupa kepada pasien penelitian saya, atas kerjasamanya saya ucapkan terimakasih banyak. Tanpa adanya kerjasama yang baik dari bapak dan ibu penelitian ini tidak akan pernah ada.

Saya sadari bahwa karya ilmiah ini masih jauh dari sempurna. untuk itu saya mengharapkan saran-saran dari semua pembaca agar karya ilmiah ini dapat lebih sempurna.

Akhirnya pada kesempatan ini saya tidak lupa mohon maaf sebesar-besarnya kepada semua pihak, bila selama dalam pendidikan maupun dalam pergaulan sehari-hari ada tutur kata dan sikap saya yang kurang berkenan di hati. Semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu melindungi kita semua.

Semarang, November 2003

Dr. Edison Marpaung

ABSTRAK

Latar belakang: Stroke merupakan penyakit kedaruratan dalam neurologi dan merupakan penyebab kematian ketiga setelah penyakit jantung, kanker dan penyebab utama cacat fisik. Stroke merupakan penyakit yang tidak selalu mudah disembuhkan, karena sel otak yang telah mati tidak dapat tumbuh kembali. Untuk menurunkan angka kematian dan angka kecacatan tersebut maka tindakan pencegahan haruslah digalakkan. Dalam melakukan tindakan pencegahan, diperlukan pengetahuan yang luas dalam hal faktor-faktor risiko yang dapat menyebabkan terjadinya stroke tersebut. Salah satu faktor risiko yang masih kontroversial saat ini dan masih jarang diteliti adalah kadar fibrinogen darah, banyak peneliti yang melaporkan bahwa fibrinogen yang tinggi hanya merupakan faktor risiko stroke pada wanita dan sebagian peneliti memasukkan fibrinogen sebagai faktor risiko generasi baru.

Tujuan: Mengetahui hubungan kadar fibrinogen plasma dengan faktor risiko pada penderita stroke iskemik

Rancangan penelitian: Observasional dengan desain *cross sectional*

Hasil penelitian: Dari 82 penderita stroke iskemik didapatkan laki-laki 50 orang (61,0%) perempuan 32 orang (39,0%). Rerata umur laki-laki adalah 56,0 tahun, perempuan adalah 59,1 tahun, termuda 40 tahun tertua adalah 80 tahun. Laki-laki mempunyai kebiasaan merokok 10-20 batang/hari (52,4 %). 14 orang (17,1%) retinopati DM dan 63 orang (76,8%) retinopati hipertensi. Rerata kadar fibrinogen laki-laki 312,8 mg/dl dan perempuan 351,9 mg/dl. Perempuan mempunyai kecenderungan kadar fibrinogen lebih tinggi 3,3 kali dibandingkan laki-laki ($p=0,03$) dan merokok juga mempunyai kecenderungan kadar fibrinogen 2 kali dibandingkan dengan tidak merokok

meskipun secara statistik tidak bermakna ($p=0.058$). penderita dengan kadar fibrinogen ≥ 380 mg/dl lebih banyak ditemukan pada penderita stroke iskemik yang menderita retinopati DM (64,%) dibanding yang tidak menderita retinopati DM (33,8%). Prosentase penderita dengan kadar fibrinogen ≥ 380 mg/dl, lebih banyak didapatkan pada kelompok penderita DM (52,2%) dibandingkan pada kelompok bukan penderita DM (39,9%). Prosentase penderita dengan kadar fibrinogen ≥ 380 mg/dl, lebih banyak didapatkan pada kelompok penderita yang mempunyai kebiasaan merokok (29,5%) dibandingkan pada kelompok yang tidak mempunyai kebiasaan merokok (16,7%),

Kesimpulan: Perempuan mempunyai kecenderungan kadar fibrinogen 3,3 kali dibandingkan laki-laki. Juga merokok mempunyai kecenderungan kadar fibrinogen 2 kali dibandingkan dengan bukan perokok meskipun secara statistik tidak bermakna.

Kata kunci: Ischemic stroke, fibrinogen, risk factor

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Conditions Associated with focal cerebral ischemia	9
Tabel 2. Faktor Risiko Stroke	24
Tabel 3. Karakteristik umum kasus stroke iskemik	50
Tabel 4. Karakteristik klinis kasus stroke iskemik	51
Tabel 5. Hasil pemeriksaan darah kasus stroke iskemik	52
Tabel 6. Hubungan antara Variabel-variabel dengan kadar Fibrinogen	54
Tabel 7. Hasil uji hubungan antara kebiasaan merokok dengan kadar fibrinogen pada pasien laki-laki	55
Gambar1. Pembentukan Trombus	16

BAB I

PENDAHULUAN

I. 1. JUDUL PENELITIAN

Hubungan kadar fibrinogen dengan faktor risiko pada stroke iskemik.

I.2. LATAR BELAKANG

Stroke merupakan salah satu penyakit serebrovaskuler yang hingga saat ini di kategorikan sebagai penyebab kematian ke 3 (tiga) setelah penyakit jantung dan keganasan, disamping sebagai penyebab kecacatan dan ketidak mampuan pada kebanyakan populasi di negara negara industri.^{1,2,3,4,5}

Sedangkan dalam pola kematian penderita rawat inap di rumah sakit di Jawa tengah tahun 1991 menduduki tempat pertama yaitu 12,52 % sedangkan untuk penyakit jantung menempati urutan ke dua yaitu 11,92 %, dari data penderita jantung dan pembuluh darah di RS Dr Kariadi dari tahun 1976 –1986, angka infark miokard akut naik 2,5 kali, demikian juga angka stroke naik 2,5 kali sedangkan penderita hipertensi naik 10 kali.⁵ Dengan bertambah baiknya sarana pelayanan kesehatan di negara kita dan ditunjang oleh perbaikan sosio ekonomi maka jelas umur harapan hidup akan meningkat pula. Telah banyak dilaporkan dalam studi epidemiologi bahwa insiden stroke akan meningkat secara eksponensial dengan bertambahnya usia menyongsong populasi lanjut usia yang semakin besar dan akan menjadi masalah kesehatan di negara-negara berkembang dalam kurun waktu yang akan datang.⁶

Upaya mengurangi tingginya angka mortalitas dan kecacatan akibat stroke yang ideal hingga saat ini adalah berupa pencegahan terhadap faktor - faktor resiko yang mendasari terjadinya stroke tersebut, sehingga sangat penting untuk mencari sebanyak mungkin faktor risiko stroke.^{6,8}

Insiden stroke bervariasi antar negara dan tempat, dengan kecenderungan penurunan di Eropa, Amerika, Kanada dan Jepang, meskipun insiden di Jepang masih lebih tinggi di bandingkan negara negara barat. Belum banyak laporan data insiden stroke di negara berkembang. Bonita melaporkan bahwa insiden stroke meningkat secara eksponensial dengan bertambahnya usia. Akan terjadi penambahan seratus kali lipat pada mereka yang berusia 80 – 90 tahun (300/10.000) di bandingkan usia 30 – 40 tahun (3/10.000). Pada umumnya insiden stroke pada pria lebih banyak daripada wanita dan penelitian di Tilburg (belanda) menunjukkan penderita infark otak pada usia <65 tahun lebih banyak, sedangkan pada usia >65 tahun pria sama dengan wanita.⁶

Defenisi stroke menurut WHO adalah suatu gangguan vaskular yang menyebabkan gangguan fungsi serebral baik fokal maupun global, yang berkembang cepat dan berakhir dalam 24 jam atau lebih atau menyebabkan kematian. Dari defenisi tersebut, yang dimaksud dengan stroke merupakan manifestasi klinis kelainan fokal yang terjadi di otak akibat gangguan vaskuler yang berlangsung lebih dari 24 jam. Jadi kelainan fokal yang terjadi dibawah 24 jam, seperti halnya gangguan peredaran darah otak sepiintas (T.I.A) tidak termasuk dalam kategori stroke pada definisi ini.⁷

Stroke dapat menimbulkan kecacatan permanen maupun kematian, pada sebagian kasus kecacatan yang ditimbulkan tidak dapat dikembalikan pada keadaan seperti sedia kala, karena sudah terjadinya kematian jaringan yang vital di dalam otak. Jadi dapat disimpulkan keadaan yang ditimbulkan sebagai hasil akhir suatu proses gangguan peredaran darah di otak ini tidak selalu dapat disembuhkan, sehingga pendekatan yang terbaik terhadap gangguan pembuluh darah otak pada

umumnya dan stroke pada khususnya adalah dengan pencegahan (*Preventive*).^{7,8} Dengan berpegang pada prinsip di atas, yaitu penanganan stroke yang terbaik dengan pencegahan, maka perlu dicari sebanyak mungkin faktor-faktor apa saja yang dapat mempengaruhi timbulnya stroke, ataupun faktor-faktor resiko yang menimbulkan stroke itu sendiri. Sehingga dapat dilakukan pencegahan timbulnya faktor resiko dan pengobatan faktor resiko untuk mencegah timbulnya stroke. Dengan semakin banyaknya diketahui faktor-faktor resiko yang dapat mempercepat timbulnya stroke, merupakan titik terang dalam rangka menurunkan angka kesakitan, kecacatan maupun kematian akibat stroke. Penanganan yang intensif terhadap faktor-faktor resiko stroke merupakan tindakan pencegahan, sehingga harapan untuk menurunkan angka kematian, kecacatan dan kematian akibat stroke dapat menjadi kenyataan.^{6,8}

Ada 3 perangkat yang dapat berpengaruh langsung terhadap stroke tersebut, yaitu jantung, pembuluh darah serta darah. Pencegahan stroke haruslah bersifat multifaktoral, yaitu pemantauan yang melibatkan ketiga perangkat tersebut, walaupun kelainan yang ditemukan hanya pada satu perangkat saja.^{1,2,3}

Beberapa peneliti telah banyak mengupas hal darah dan pembuluh darah, baik kelainan yang terjadi pada dinding pembuluh darah maupun kelainan darahnya sendiri yang dapat berpengaruh pada viskositas maupun hemoestasis. Unsur non seluler yang berada di dalam darah yang banyak mendapat perhatian saat ini adalah protein plasma fibrinogen. Beberapa peneliti menganggap fibrinogen berhubungan erat dengan stroke iskemik, ada pula peneliti yang mengatakan kalau kadar fibrinogen tinggi yang menjadi faktor resiko stroke hanya pada wanita, dengan peningkatan usia pengaruh fibrinogen ini akan berkurang dan sebagian peneliti memasukkan fibrinogen ini sebagai faktor risiko generasi baru.^{9,10}

Untuk itu pada penelitian ini akan dilakukan pemeriksaan fibrinogen pada stroke non hemoragik dan hubungannya dengan faktor risiko stroke

I.3. MASALAH PENELITIAN:

Apakah terdapat hubungan kadar fibrinogen dengan faktor risiko pada stroke iskemik ?.

I.4 TUJUAN PENELITIAN:

Mengetahui hubungan kadar fibrinogen plasma dengan faktor risiko pada penderita stroke iskemik

I.5. MAMFAAT PENELITIAN:

Diharapkan dari hasil penelitian ini dapat terbukti penurunan kadar fibrinogen darah dapat mengurangi angka kejadian stroke dan mengurangi kematian dan kecacatan akibat stroke.

1.6. HIPOTESIS PENELITIAN:

Prevalensi stroke iskemik dengan peninggian kadar fibrinogen lebih banyak.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1 PENGERTIAN DAN BATASAN STROKE

Defenisi stroke menurut WHO (1995) adalah suatu gangguan fungsional otak yang terjadi secara mendadak dengan tanda dan gejala klinis baik fokal maupun global yang berlangsung lebih dari 24 jam, atau dapat menimbulkan kematian, disebabkan oleh gangguan peredaran darah otak.⁷

Dari defenisi tersebut, yang dimaksud dengan stroke merupakan manifestasi klinis kelainan fokal yang terjadi di otak akibat gangguan vaskuler yang berlangsung lebih dari 24 jam, jadi kelainan fokal yang terjadi dibawah 24 jam, seperti halnya gangguan peredaran darah sepias (T.I.A), tumor otak, dan stroke sekunder karena trauma tidak termasuk dalam kategori stroke pada definisi ini.^{7,11}

II.2 KLASIFIKASI STROKE^{11,12}

Banyak klasifikasi yang telah dibuat untuk memudahkan penggolongan stroke namun untuk penggolongan klinis praktis National Institute of neurological Disorder and Stroke (NINDS) pada tahun 1990 telah membagi stroke sbb:^{1,13}

1. Infark otak :

Berdasarkan mekanisme terjadinya :

- Thrombotik
- Emboli
- Hemodinamik

Berdasarkan kategori klinik

- Aterotrombotik

- Kardioembolik
- Lakunar
- Lain lain

Berdasarkan gejala dan tanda (sesuai lokasinya)

- A. Karotis interna
- A. Serebri media
- A. Serebri anterior
- Sistem vertebrobasiler

2. Perdarahan otak
3. Perdarahan sub arakhnoid
4. Perdarahan intra kranial oleh karena AVM

Di klinik secara umum stroke dapat dibagi dalam dua kategori : Stroke Iskemik yaitu berupa penyumbatan lumen pembuluh darah otak oleh trombus atau emboli yang terjadi oleh karena tertutupnya secara mendadak arteri di otak oleh *clot* atau benda asing yang terbawa aliran darah, dan Stroke Hemoragik yaitu berupa pecahnya pembuluh darah otak. Dimana persentase stroke iskemik (non hemoragik) kurang lebih 87 % dari total kejadian stroke, sedangkan 13 % sisanya merupakan stroke hemoragik.^{4,12}

II.3. EPIDEMIOLOGI

II.3.1. INSIDENSI

Insiden stroke bervariasi antar negara dan tempat dengan kecenderungan penurunan di Eropa, Amerika, Kanada dan Jepang, meskipun insiden di Jepang masih lebih tinggi dibandingkan negara-negara barat. Belum banyak laporan data insiden stroke di negara

berkembang. Bonita melaporkan bahwa insiden stroke meningkat secara eksponensial dengan bertambahnya usia. Akan terjadi penambahan seratus kali lipat pada mereka yang berusia 80 – 90 tahun (300 per 10.000 penduduk) di bandingkan usia 30 – 40 tahun (3 per 10.000 penduduk). Pada umumnya insiden stroke pada pria lebih banyak daripada wanita dan penelitian di Tilburg (Belanda) menunjukan penderita infark otak pada usia <65 tahun lebih banyak, sedangkan pada usia >65 tahun pria sama dengan wanita. Bila dilihat berdasarkan jenis stroke, infark otak pada usia muda dan perdarahan intra serebral di jumpai lebih banyak pada pria daripada wanita, sedangkan perdarahan subaraknoid wanita lebih banyak daripada pria. Penelitian kohort yang dilakukan oleh Truelsen et.al tahun 1976 – 1994 dilaporkan bahwa terjadi penurunan insiden stroke secara signifikan pada laki-laki di Kopenhagen khususnya pada kelompok usia 75 – 84 tahun, sedangkan pada perempuan penurunan yang terjadi tidak signifikan. Pada kelompok laki-laki ditahun 1976 didapatkan insiden stroke sebesar 27,71 per 10.000 penduduk menjadi 19,21 per 10.000 penduduk, sedangkan pada kelompok wanita dari 15,2 per 10.000 penduduk menjadi 11,87 per 10.000 penduduk.^{6,13,14}

Laporan tentang insidens stroke di negara berkembang masih belum memadai. Di Indonesia walaupun belum ada penyelidikan epidemiologi yang sempurna, hasil survei kesehatan rumah tangga melaporkan bahwa proporsi stroke di rumah sakit-rumah sakit di 27 propinsi menunjukkan adanya peningkatan proporsi penderita dari tahun 1984 sampai 1986.¹⁵

II.3.2. PREVALENSI

Studi epidemiologi tentang prevalensi stroke pernah dilakukan oleh Bonita R, dalam penelitian selama 10 tahun yang berbasis populasi tersebut dilaporkan bahwa prevalensi stroke di Auckland mencapai 991 per 100.000 penduduk pria, sedangkan untuk

wanita 706 per 100.000 penduduk. Dalam studi tersebut juga dipaparkan perbandingan prevalensi stroke yang telah distandarisasi diantara 3 kota yang pernah dilakukan penelitian yaitu Rotterdam, Northern, dan Auckland yang secara ringkas dapat diperoleh gambaran bahwa prevalensi akan meningkat bersama dengan peningkatan umur. Prevalensi stroke pada kelompok usia 55 – 65 tahun berkisar antara 18,1 – 25 per 1000 penduduk, meningkat 82 – 116 per 1000 pada kelompok usia > 85 tahun.⁶

II.4. PATOFISIOLOGI STROKE ISKEMIK

Secara anatomi otak mendapat darah dari 3 arteri besar di leher yaitu 2 arteri karotis interna kanan dan kiri di sebelah anterior dan arteri basilaris di sebelah posterior. Dari sejumlah darah yang diperlukan otak tersebut 80% dibawa melalui arteri karotis interna kanan dan kiri, sedangkan 20 % sisanya di bawa oleh arteri basilaris. Ketiganya bersama sama membentuk sirkulus Willisi yang merupakan sirkulasi kolateral.¹⁶

Dalam keadaan fisiologis otak yang beratnya 1200 – 1400 gram (2% dari berat badan) merupakan organ tubuh yang sangat sensitif, yang untuk kelangsungan hidupnya membutuhkan oksigen dan glukosa yang konstan dalam jumlah tertentu, dimana 20% dari volume darah yang dipompakan jantung dalam 1 menit atau 700 cc darah per menit mengalir ke otak untuk mempertahankan fungsi metabolismenya karena otak tidak mempunyai cadangan glukosa maupun oksigen. Darah yang mengalir ke otak dalam satu kesatuan waktu disebut sebagai Cerebral Blood Flow (CBF), yang jikalau mengalami penurunan atau hambatan dari suplai akan menimbulkan berbagai macam komplikasi, yang pada akhirnya dapat menimbulkan kematian jaringan (Infark).^{1,3,4,17}

Darah yang mengalir dalam pembuluh darah otak untuk mempertahankan CBF ini dipengaruhi oleh 3 faktor: ^{1,3,4,17}

1. Jantung
2. Pembuluh Darah
3. Darah

Secara garis besar stroke iskemik bisa disebabkan oleh 3 faktor tersebut
Diatas, dan secara ringkas dapat dilukiskan pada tabel 1.

Tabel 1. Conditions Associated with focal cerebral ischemia⁴

Vascular disorder	Cardiac disorder	Hematologic disorder
Atherosklerosis	Mural thrombus	Trombocytosis
Fibromuscular dyplasia	Rheumatic heart disease	Polycitemia
Inflamatory disorder	Arrhutmias	Sickle cel disease
Giant cel arteritis	Endocarditis	Leukocytosis
SLE	Mitral valve prolapse	Hypercoagulable state
Carotid or vertebral artery	Paradoxical embolus	
Lacunar infarction	Atrial myxoma	
Drug abuse	Prothetic heart valves	
Migraine		
Moya-Moya syndrom		
Venous or sinus trombosis		
AIDS		
Syphilitic arteritis		

Sumber : Simon et.al (1999) dikutip Endang Kustiowati dalam kumpulan makalah
Symposium Trombosis : A Multidiciplinary Approach, Semarang 2002

Pada prinsipnya patofisiologi stroke iskemik dapat ditinjau dari 4 sudut, yaitu:

1. Penurunan aliran darah ke otak
2. Pembentukan trombus arterial
3. Autoregulasi otak
4. Metabolisme sel otak.

II.4.1. PENURUNAN ALIRAN DARAH OTAK

Jantung sebagai pompa akan menghasilkan tekanan darah arteri rata-rata, yang merupakan tekanan darah perfusi ke otak, hal ini disebabkan karena tekanan vena maupun tekanan intrakranial dapat diabaikan. Cerebral Blood Flow adalah hasil pengurangan tekanan perfusi dengan resistensi vaskular. Seperti yang dikemukakan oleh Hukum Ohm:

$$Q = P / R$$

Q adalah CBF

P adalah tekanan perfusi

R adalah resistensi vaskular.

Resistensi vaskular ditentukan oleh 3 faktor :

1. l : panjang pembuluh
2. n : viskositas darah
3. r : diameter pembuluh

yang disatukan dalam Hukum Hagen – Poiseulle, menjadi :

$$R = 8 . l . n / r^4$$

Sehingga terlihat semakin tinggi viskositasnya atau semakin kecil diameter pembuluhnya akan semakin tinggi resistensi vaskularnya.^{1,16,17,18,19}

Viskositas darah ditentukan oleh^{3,4,19,20}

1. viskositas plasma
2. agregasi sel darah merah
3. jumlah eritrosit
4. deformabilitas eritrosit
5. agregasi trombosit

ad. 1. Viskositas Plasma^{3,4,20,21}

Viskositas plasma ditentukan oleh albumin, globulin dan fibrinogen dalam prosentase sebagai berikut :

1. Albumin 52 - 65 %
2. Globulin 29,5 – 54 %
3. Fibrinogen 6,5 %

Setiap peningkatan dari salah satu komponen tersebut akan meningkatkan viskositas darah, dengan segala dampak yang dapat ditimbulkan, antara lain meningkatkan viskositas darah yang pada akhirnya menurunkan CBF.

Ad. 2. Agregasi sel darah merah^{22,23}

Agregasi sel darah merah atau *rouleaux formation*, merupakan suatu keadaan dimana sel darah merah satu dan yang lain saling menempel, sehingga menimbulkan peningkatan eritrosit sedimentasi rate. Dalam keadaan normal permukaan eritrosit dilapisi oleh membran glikoprotein, adanya glikoprotein ini menyebabkan permukaan eritrosit bermuatan negatif, yang dikenal dengan potensial zeta, sehingga eritrosit satu dengan yang lain saling tolak menolak.

Ada beberapa protein tertentu yang dapat menurunkan muatan negatif tersebut, yaitu makromolekul asimetris seperti fibrinogen dan gama globulin, sehingga mempermudah timbulnya agregasi eritrosit. Telah terbukti bahwa peningkatan daripada fibrinogen mapapun gama globulin dapat meningkatkan eritrosit sedimentasi rate atau laju endap darah yang selanjutnya dapat meningkatkan viskositas darah.

Ad. 3. Jumlah Eritrosit

Eritrosit atau sel darah merah merupakan komponen selluler terbesar di dalam sirkulasi darah. Dalam menentukan volume fraksi eritrosit secara klinis laboratoris yaitu dengan menghitung kadar hematokrit (ht.) yang mempunyai nilai rata-rata 45 %.

Karena jumlahnya yang relatif besar, maka setiap peningkatan jumlah eritrosit ini akan besar sekali pengaruhnya terhadap peningkatan viskositas darah.^{19,24,25}

Ad. 4. Deformabilitas Eritrosit

Kemampuan sel darah merah untuk melenturkan dindingnya merupakan suatu kemampuan fisiologis sel darah merah dalam rangka melewati pembuluh-pembuluh darah yang berdiameter lebih rendah dari eritrosit itu sendiri. Kemunduran melenturkan diri ini dapat menyebabkan peningkatan viskositas sampai penyumbatan arteriol / kapiler yang dapat menimbulkan iskhemia sampai infark suatu jaringan tertentu. Viskositas darah dalam kapiler terutama ditentukan oleh deformabilitas eritrosit.^{24,25}

Ad. 5. Agregasi Trombosit

Pengaruh agregasi trombosit terhadap viskositas darah melalui 2 mekanisme, yaitu :

1. Menstimulasi koagulasi *intravaskuler* dan *trombus*
2. Agregasi trombosit menyumbat *arteriole* atau kapiler

Umumnya agregasi trombosit *irreversible*.

Adanya peningkatan viskositas darah akan meningkatkan resistensi vaskular selanjutnya akan menurunkan CBF dan selanjutnya dapat menimbulkan iskemia sampai infark^{19,27}

II.4.2. PEMBENTUKAN TROMBUS ARTERIAL^{4,21,22,27}

Trombosis adalah pembentukan bekuan platelet atau fibrin di dalam darah yang dapat menyumbat pembuluh darah vena atau arteri dan menyebabkan iskemia dan nekrosis jaringan lokal. Trombus ini bisa terlepas dari dinding pembuluh darah dan disebut tromboemboli.

Trombosis dan tromboemboli memegang peranan penting dalam patogenesis serangan jantung dan stroke. Seperti kita ketahui, saat ini penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab utama kematian di dunia, sedangkan stroke merupakan penyebab kematian nomor tiga dan penyebab kelumpuhan nomor satu di negara-negara maju, karena itu trombosis juga merupakan penyebab penting dari morbiditas dan mortalitas. Sekitar 25 % sampai 40% dari populasi akan meninggal karena trombosis dan 25 % dari kejadian trombosis awal adalah fatal.⁽¹⁾ Lokasi trombosis sangat menentukan jenis gangguan yang ditimbulkannya, misalnya trombosis arteri dapat mengakibatkan infark jantung, stroke maupun claudicatio intermitten, sedangkan trombosis vena dapat menyebabkan emboli paru.

Trombosis merupakan hasil perubahan dari satu atau lebih komponen utama hemostasis yang meliputi faktor koagulasi, protein plasma, aliran darah, permukaan

vaskuler, dan konstituen selular, terutama platelet dan sel endotel. Ada tiga faktor utama yang menentukan tempat, komposisi dan ukuran trombus, yang dikenal dengan trias Virchow :

1. Faktor mekanik : aliran
2. Perubahan dinding pembuluh darah.
3. Perubahan konstitusi darah

Perubahan tersebut dapat menyebabkan trombosis pada pembuluh darah vena, arteri atau perifer. Pada trombosis vena faktor yang terpenting adalah stasis dan hiperkoagulabilitas, sedangkan pada trombosis arteri faktor yang paling penting adalah kelainan pada dinding pembuluh darah.

TROMBOSIS ARTERI

Trombosis arteri merupakan komplikasi dari aterosklerosis yang terjadi karena adanya plak aterosklerosis yang koyak. Sekitar 80% serangan jantung dan 85% stroke disebabkan oleh oklusi trombus pada arteri koroner dan karotid. 1.500.000 orang USA akan mengalami infark miokard akut (AMI), dimana 50% fatal dan 50% merupakan kejadian prematur. Jadi ada sekitar 750.000 kematian pertahunnya yang disebabkan oleh trombosis arteri koroner. Sedangkan trombosis serebrovaskuler terjadi pada lebih dari 1.500.000 orang per tahun, dan 66% diantaranya akan mengalami kematian atau kelumpuhan permanen.^{21,22}

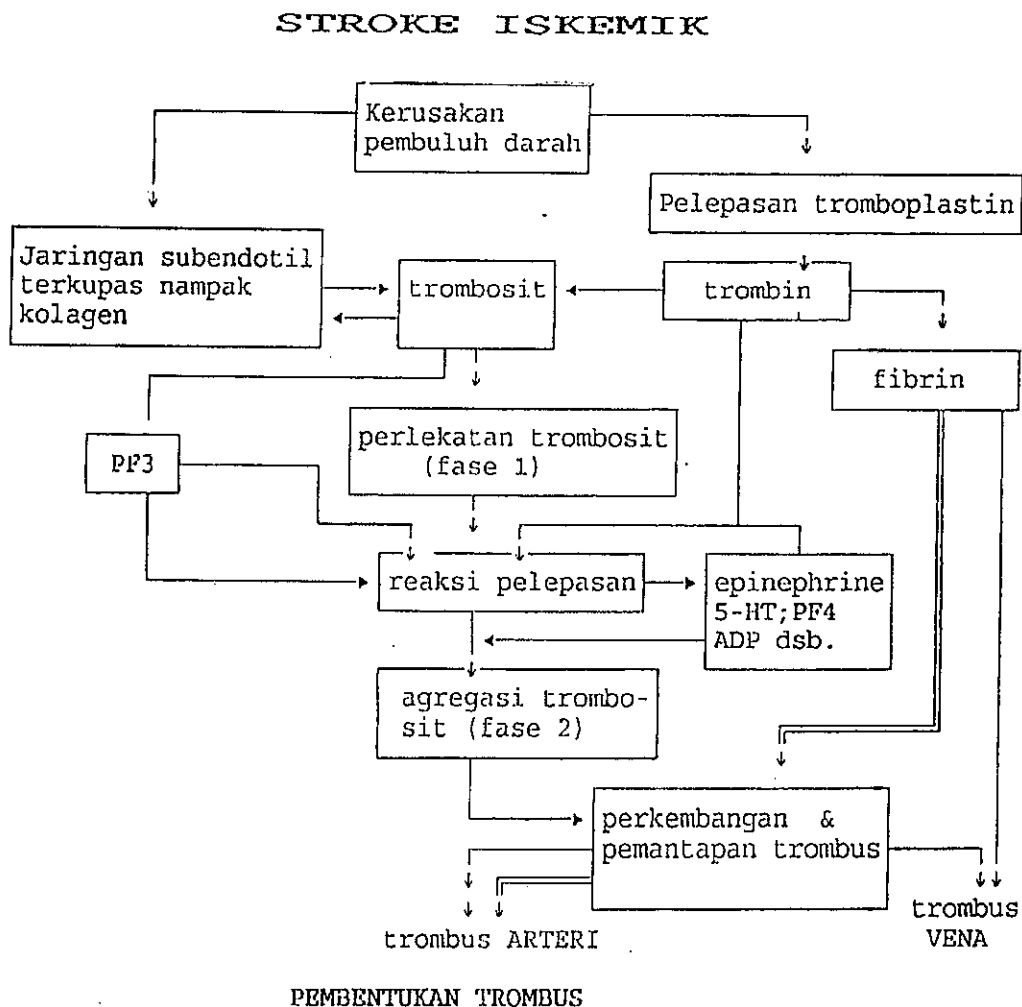
PEMBENTUKAN TROMBUS.^{4,19,26}

Pada trauma atau perubahan permukaan arteri pada aterosklerosis, dapat terjadi pengelupasan subendotel vaskuler, trombosit yang melekat pada kolagen dapat mengubah bentuk dari diskus menjadi bulatan-bulatan menggelembung sehingga trombosit mudah

melekat, lalu faktor platelet 3 (PF 3) dilepaskan waktu perubahan bentuk trombosis tersebut.

Pada fase berikutnya terjadi pelepasan ADP, epinefrin, serotonin dan fibrinogen. Zat-zat yang dilepaskan itu merangsang kaskade reaksi yang menyebabkan agregasi trombosit. Pada kerusakan endotel pembuluh darah, terdapat juga pelepasan tromboplastin yang selanjutnya terbentuk trombin dari protrombin. Trombin memacu agregasi trombosit, memacu perubahan fibrinogen menjadi fibrin, yang memantapkan perkembangan dan pematapan trombus. Lekosit dan glutamat juga berperan dalam timbulnya trombus, lekosit dengan melepaskan PAF (Platelet Activating Factor) dan sitokin. Sitokin ini memacu terjadinya trombosis. Hal ini dapat dilihat pada gambar 1.

Gambar1. Pembentukan trombus arterial¹⁹



Diambil dari Widjaja D: Perkembangan Mutakhir Patifisiologi Stroke dan Penanganan Stroke Iskemik. Temu regional Neurologi Jawa Tengah dan DIJ, Semarang 1999.

ATEROTROMBOTIK SEREBROVASKULER^{19,28}

Iskemik serebrovaskuler dibagi dalam 2 kategori besar: trombotik dan emboli. Trombosis atau emboli pada arteri-arteri yang mensuplai darah otak terjadi akibat proses patofisiologis spesifik. Pengklasifikasian stroke iskemik berdasar mekanisme patofisiologinya adalah salah satu yang terpenting, bukan saja untuk mengetahui

penatalaksanaan terapi stroke akut tetapi juga menentukan strategi preventif stroke baik primer maupun sekunder.

Kardiogenik emboli pada stroke dihubungkan dengan atrial fibrilasi atau penyakit jantung koroner sebanyak 19% sedangkan 39% lainnya tidak diketahui penyebab embolinya.

Stroke trombotik dibagi dalam 2 kategori besar:

Trombosis pembuluh darah kecil (lakunar stroke 26%), umumnya disebabkan oleh lipohyalinotik. Trombosis pembuluh darah besar terutama akibat aterotrombosis (14%). Yang termasuk dalam proses ini adalah aterotrombotik arteri carotis interna dan cabang-cabangnya serta aterotrombotik sistem arteri serebri posterior-vertebrobasilaris.

Proses patofisiologi trombosis pada pembuluh darah besar umumnya juga berhubungan dengan emboli yang mengoklusi pembuluh darah dibagian distal proses aterotrombotik, selain itu dapat juga diakibatkan adanya aliran lambat dibagian distal aterotrombosis akibat sirkulasi kolatral yang inadekuat. Gejala dan tanda yang muncul akibat proses iskemik maupun infark sangat bervariasi dan tergantung lokasi oklusi.

ATEROGENESIS^{19,28}

Seperti telah disebutkan diatas bahwa patogenesis terjadinya iskemia otak dan infark disebabkan adanya trombus yang menghalangi aliran darah ke otak. Mekanisme terjadinya trombus berhubungan sangat erat dengan aterosklerosis, dimana umumnya dianggap bahwa kerusakan endotel pembuluh darah merupakan awal terbentuknya trombus. Aterosklerosis sendiri merupakan kombinasi dari perubahan tunika intima dengan penumpukkan lemak, komposisi darah maupun deposit kalsium dan disertai pula perubahan pada tunika media di pembuluh darah besar, yang mengakibatkan permukaan

jadi tidak rata. Untuk pembuluh darah kecil dan arteriol terjadi penumpukkan lipohialinosis yang dapat mengakibatkan mikro infark, nantinya bisa berubah menjadi stroke lakunar dan aneurisma.

Ada 3 jalur untuk terjadinya trombus, yaitu:

1. Melalui asam arakidonat (AA)
2. Melalui ADP
3. Melalui faktor aktivasi platelet

Sedangkan emboli berasal dari trombus yang rapuh atau kristal kolesterol dalam a. karotis dan a. vertebralis yang sklerotik, bila terlepas dan mengikuti aliran darah akan menimbulkan emboli arteri intrakranium, yang akhirnya mengakibatkan iskemik otak. Adanya kelainan katub jantung baik kongenital maupun karena infeksi, atrial fibrilasi merupakan faktor risiko terjadinya embolisasi.

Pembuluh darah arteri dapat diklassifikasikan dalam 2 bentuk:

- arteri muskular, dimana terdapat banyak sel-sel otot polos dan relatif sedikit kolagen dan elastin misalnya arteri carotis dan koroner
- Arteri fibroelastik, misalnya aorta dan arteri iliaka, dimana lebih banyak terdapat kolagen dan elastin.

Aterosklerosis dapat terjadi pada kedua tipe pembuluh darah tersebut. Ada beberapa teori yang selama ini dikembangkan dalam menjelaskan terbentuknya aterosklerosis:²⁷

1. Teori lipid:

Plasma terutama kolesterol dan lipoprotein terlibat dalam 3 tahapan yaitu meningkatnya transport plasma lipoprotein dari darah ke dinding arteri,

penumpukan lipid di dinding arteri dan mengurangnya evakuasi lipid dari dinding ke luar.

2. Teori mesenkim

3. Teori mutagen / transformasi:

Teori yang menyatakan bahwa atheroma terjadi karena proliferasi tunggal sel otot polos yang mana perubahannya disebabkan oleh efek mutagen (karsinogen, virus) yang kemudian berkembang oleh karena pengaruh faktor risiko.

4. Teori "*respon to injury*":

Kerusakan sel endotel pembuluh darah menyulut agregasi trombosit yang merangsang terjadinya migrasi dan proliferasi sel-sel otot polos.

Pada umumnya teori "*respon to injury*" yang sebenarnya merupakan penggabungan dari teori yang lainnya lebih banyak mendapat dukungan serta banyak dipakai banyak penulis. Aterosklerosis bukanlah suatu penyakit yang berdiri sendiri, tetapi merupakan suatu proses patogenesis terjadinya infark serebral maupun miokard. Selain itu aterosklerosis juga bukan suatu penyakit degeneratif tetapi lebih merupakan suatu proses yang aktif, yang melibatkan unsur spesifik dari inflamasi kronik dengan unsur dari dinding arteri. Ia juga dapat dianggap sebagai suatu proses multifaktorial yang merupakan suatu interaksi antara dinding vaskuler, unsur-unsur darah dan gangguan sirkulasi.^{27,28}

Manifestasi klinik dari aterosklerosis pada pembuluh darah otak berupa stroke pada prinsipnya terjadi oleh adanya proses trombosis pada endotel pembuluh darah yang diakibatkan oleh koyaknya plak aterosklerosis karena stress hemodinamik.³³

FIBRINOGEN DAN HAEMOREOLOGI

Fibrinogen merupakan protein plasma yang mempunyai berat molekul 340.000 dalton, bersama-sama dengan albumin dan globulin merupakan protein plasma pertama untuk mempertahankan tekanan osmotik dalam darah. Fibrinogen sendiri, disamping menentukan tekanan osmotik darah juga berpengaruh baik terhadap fungsi hemostasis maupun hemoreologi, oleh karena itu fibrinogen menjadi sangat penting karena fungsinya yang cukup luas.^{10,36}

Kadar fibrinogen yang rendah dapat menimbulkan gangguan hemostasis seperti pendarahan, sedangkan kadarnya yang tinggi lebih berpengaruh terhadap fungsi hemoreologi. Fibrinogen sebagai salah satu unsur plasma darah sangatlah berpengaruh baik terhadap viskositas darah maupun terhadap pembuluh darah. Peningkatan fibrinogen plasma darah dapat menimbulkan:^{10,36}

1. Peningkatan viskositas plasma
2. Peningkatan agregasi eritrosit
3. Peningkatan agregasi trombosit
4. Menurunkan kemampuan deformabilitas eritrosit
5. Merusak intima pembuluh darah.

Pengaruh fibrinogen terhadap pembuluh darah, plasma darah, eritrosit, trombosit dapat menimbulkan peningkatan viskositas darah yang pada akhirnya menimbulkan kelainan hemoreologi dan gangguan hemodinamik, sedangkan pada pembuluh darah yang berdiameter dibawah eritrosit atau kapiler viskositasnya secara langsung ditentukan oleh kemampuan eritrosit untuk mengubah bentuk, jika terjadi kemampuan ini akan mengakibatkan penurunan CBF sehingga menimbulkan iskemia sampai infark.

Peningkatan kadar fibrinogen pada penderita arterosklerosis telah banyak dibuktikan yang terutama berhubungan dengan penyakit jantung koroner.³⁷ Fibrinogen juga merupakan unsur penting dalam pembentukan protein plasma yang mengendap dalam suhu dingin atau mengalami presiptasi dalam suhu dingin yang dikenal sebagai *cryofibrinogen*. *Cryofibrinogen* ini dapat mengendap pada dinding pembuluh darah sehingga menimbulkan thrombosis intravascular. Adanya kerusakan dinding ini mengakibatkan digiatkannya sistem hemostasis yang pada akhirnya akan menimbulkan trombus pada dinding pembuluh darah yang rusak.^{21,22}

Jika dilihat dari unsur penyebab timbulnya suatu stroke iskemik yang antara lain dapat disebabkan oleh ^{1,4,18,27}

1. Embolus
2. Thrombus
3. Hemodinamik
4. Imflamasi / Imunologi

Maka adanya peningkatan fibrinogen yang dapat menyebabkan gangguan hemoreologi dan hemodinamik serta hemostasis akan menyebabkan terjadinya stroke iskemik berdasarkan penyebab diatas.

II.4.3.AUTO REGULASI OTAK

Yaitu kemampuan pembuluh darah arterial otak untuk mempertahankan ADO tetap meskipun terjadi perubahan pada tekanan perfusi otak. Dalam keadaan fisiologis, tekanan arterial rata-rata adalah 50-150 mmhg pada penderita normotensi. Pembuluh darah serebral akan berkontraksi akibat peningkatan tekanan darah sistemik dan dilatasi bila penurunan tekanan darah. Keadaan inilah yang mengakibatkan perfusi otak tetap konstan. Auto

regulasi masih dapat berfungsi baik, bila tekanan sistolik 60-200 mmhg dan tekanan diastolik 60-120 mmhg. Disini 60 mmhg merupakan ambang iskemik, 200 mmhg merupakan batas atas sistolik dan 120 mmhg adalah batas atas diastolik. Respon autoregulasi juga berlangsung melalui refleks miogenik intrinsik dari dinding arteriol dan melalui peranan dari sistem saraf otonom.^{17,29}

II.4.4. METABOLISME SEL OTAK

Mempelajari ADO dan metabolisme otak sangat penting dalam hubungannya dengan daerah penumbra dan therapeutic window. Otak dapat berfungsi dan bermetabolisme tergantung dengan pemasukan oksigen. Pada individu yang sehat pemasukan oksigen sekitar 3,5 ml/100gr/menit dan ADO sekitar 50 ml/100 gr/menit. Glukosa adalah suatu sumber energi yang dibutuhkan otak, bila dioksidasi maka akan dipecah menjadi CO₂ dan H₂O. Secara fisiologis 90 % glukosa mengalami metabolisme oksidatif secara komplit, hanya 10 % yang diubah menjadi asam piruvat dan asam laktat (metabolisme anaerob). Energi yang dihasilkan oleh metabolisme aerob (siklus Kreb) adalah 38 mol ATP per mol glukosa, sedangkan pada glikolisis anaerob dihasilkan hanya 2 mol ATP per mol glukosa. Energi ini diperlukan untuk kelangsungan integritas neuron yaitu kerja dari pompa sodium yang mengeluarkan natrium dan kalsium ke ruang ekstra seluler dan mempertahankan ion kalium dalam sel. Kadar Kalium intra seluler 20- 100 kali lebih tinggi dari pada ekstra seluler dan di intraseluler kadar natrium 5-15 kali lebih kecil dibandingkan ekstra seluler. Ion kalium berperan dalam perangsangan membran dan dalam pengaturan resistensi pembuluh darah serebral pada tingkat prekapiler. Selain itu ion kalsium juga ambil bagian dalam patogenesis dari vasospasme. Bila ADO turun

menjadi 20 – 25 ml/100 gr otak/menit maka akan terjadi kompensasi berupa peningkatan ekstraksi oksigen ke jaringan otak sehingga fungsi fungsi neuron dapat dipertahankan.^{3,17,18}

II.5. FAKTOR RISIKO STROKE ISKEMIK

Stroke merupakan penyakit yang tidak mempunyai penyebab tunggal, melainkan banyak penyebab atau yang sering dikenal dengan istilah faktor risiko. Faktor risiko merupakan suatu karakteristik yang ada pada seseorang yang dapat menaikkan risiko stroke pada orang tersebut.

Telah banyak studi yang melaporkan mengenai beberapa faktor risiko. Suatu komite di Amerika Serikat telah dibentuk untuk mengkaji faktor risiko stroke dan disimpulkan bahwa faktor risiko stroke dapat dibagi menjadi faktor risiko tunggal dan multipel. Faktor risiko tunggal dibagi lagi menjadi 2 kelompok yaitu faktor risiko yang telah terbukti pasti dan yang kurang terbukti pasti.

Peneliti lain membagi faktor risiko stroke menjadi faktor yang tidak bisa diubah (non modifiable) dan faktor risiko stroke yang dapat diubah (modifiable) dan faktor risiko dalam taraf penyelidikan epidemiologik. Secara lengkap yang termasuk dalam faktor risiko stroke dapat dilihat pada tabel 2.^{19,29}

Tabel 2. Faktor risiko stroke yang tidak bisa diubah, bisa diubah dan yang masih dalam penyelidikan epidemiologi

<i>Risk Marker (Non Modifiable)</i>	
•	<i>Age</i>
•	<i>Gender</i>
•	<i>Hereditary</i>
•	<i>Race-ethnicity</i>
<i>Risk factor (modifiable)</i>	<i>Modification</i>
• <i>Hipertension</i>	• <i>Antihypertensives, diet</i>
• <i>Heart disease atrial fibrillation</i>	• <i>Anti platelet, anticoagulans</i>
• <i>Diabetes mellitus</i>	• <i>Glucosa control</i>
• <i>Hipercholesterolemia</i>	• <i>Lipid Lowering medication</i>
• <i>Asymptomatic carotid</i>	• <i>Antiplatelets, endarterectomy</i>
• <i>Smoking</i>	• <i>Cessation</i>
• <i>Heavy alcohol consumption</i>	• <i>Quantity reduction\</i>
• <i>Transient ischemic attack</i>	• <i>Anti platelet, endarterectomy, etc</i>
<i>Lifestyle factor (epidemiological study)</i>	<i>Hematological parameters</i>
• <i>Physical activity</i>	• <i>Hematocrit</i>
• <i>Obesity</i>	• <i>Antiphospholipid antibodies</i>
• <i>Diet</i>	• <i>Lipoprotein</i>
• <i>Stress</i>	• <i>Fibrinogen</i>
• <i>Socioeconomic</i>	
• <i>Illicit drug use</i>	
<i>Cardiac disease</i>	<i>Subclinical disease</i>
• <i>Spontaneous echo contrast</i>	• <i>Aortic atheroma</i>
• <i>Patent forament ovale</i>	• <i>Intimal-medial thickness</i>
• <i>Atrial septal aneurysm</i>	• <i>Infark-like lesion on MRI</i>
• <i>Valve strands</i>	• <i>Ankle-branchial BP ratio</i>

Sumber : Djunaedi Widjaja, Perkembangan penyelidikan mutakhir faktor risiko stroke.

Dalam kumpulan makalah simposium. Continuing Education (CME). The VIth PERDOSSI Course on stroke, 1999.

1. Faktor risiko yang tidak dapat diubah

a. Usia (*age*)

Oxfordshire Community Stroke Project (1983) melaporkan bahwa usia 55-64 tahun memiliki risiko untuk terkena stroke 5 kali. Insidens stroke menurut laporan Bonita (1992) meningkat secara ekspansional dengan bertambahnya usia. Dibandingkan dengan orang usia 65 tahun, risiko terkena stroke pada usia 75 tahun adalah 5 kali lipat, bahkan pada usia 80 tahun memiliki risiko 30 kali dibanding usia 50 tahun.^{23,29}

b. Ras

Walaupun terdapat penurunan mortalitas dari semua ras dan kelompok jenis kelamin, akan tetapi mortalitas stroke pada orang Amerika asal Afrika (*Black/African Americans*) dua kali lipat dari orang kulit putih.²³

c. Jenis kelamin (*Gender*)

Insidens stroke menunjukkan lebih banyak pria dibandingkan wanita sebelum, pada perdarahan subarakhnoidal wanita lebih banyak.⁵⁴

d. Keturunan (*hereditary*)

Riwayat keluarga (*family history*) dengan penderita stroke diduga merupakan faktor predisposisi. Studi kohort yang dilakukan oleh Welin (1987) menunjukkan bahwa seorang ibu penderita stroke merupakan penentu risiko stroke bahkan setelah disesuaikan faktor risiko lain.^{13,23}

2. Faktor risiko yang dapat diubah

a. Hipertensi

Hipertensi memegang peranan penting dan sering menyebabkan gangguan fungsi otak dan struktur otak manusia melalui mekanisme gangguan vaskuler.

Infark dan perdarahan otak merupakan stadium akhir akibat memburuknya gangguan vaskuler pada otak. Stroke yang terjadi akibat hipertensi disebabkan adanya perubahan patologik yang terjadi pada pembuluh darah serebral di dalam jaringan otak yang mempunyai dinding relatif tipis. Perubahan ini menunjukkan faktor predisposisi stroke secara langsung dan peningkatan proses aterosclerosis merupakan faktor predisposisi perdarahan dan infark otak. Selain itu hipertensi menyebabkan gangguan kemampuan autoregulasi pembuluh darah otak sehingga pada tekanan darah yang sama aliran darah ke otak pada penderita hipertensi sudah berkurang dibandingkan penderita normotensi.^{49,53,55}

Hipertensi dianggap sebagai faktor risiko utama kejadian stroke, baik tekanan darah sistolik maupun diastolik berpengaruh terhadap stroke. Dikemukakan bahwa penderita dengan tekanan darah diastolik di atas 95 mmHg mempunyai risiko 2 kali lebih besar untuk kejadian infark otak dibandingkan dengan tekanan darah diastolik kurang dari 80 mmHg, sedangkan kenaikan sistolik lebih dari 180 mmHg mempunyai risiko tiga kali terserang stroke iskemik dibandingkan dengan mereka yang bertekanan darah kurang 140 mmHg, akan tetapi pada penderita usia lebih dari 65 tahun risiko stroke 1,5 kali dari pada normotensi.^{5,54}

Studi Framingham mengemukakan bahwa kenaikan tekanan darah 160/95 mmHg meningkatkan risiko tujuh kali dibandingkan pada tekanan darah normal. Dikatakan setiap kenaikan tekanan darah diastolik 7,5 mmHg akan meningkatkan risiko dua kali lipat. Tekanan sistolik diyakini mempunyai kaitan dengan risiko stroke yang lebih besar dibandingkan tekanan darah diastolik, bahkan hipertensi di atas 180 mmHg mempunyai risiko sembilan kali lipat dibandingkan normotensi.⁴⁹

Mekanisme terjadinya stroke akibat hipertensi dapat disebabkan karena pembentukan ateromata pada arteri intra atau ekstra serebral atau akibat langsung pada arteri, dengan pembentukan mikroaneurisma dan kemudian pecah.³⁴

Hipertensi dapat menimbulkan perubahan patologi yang berbeda pada pembuluh darah sedang dan pembuluh darah kecil otak, sehingga akibat yang ditimbulkannya dapat dibedakan menjadi dua golongan yang patologi dan klinisnya berbeda. Pembuluh darah sedang seperti a. karotis, a. vertebobasilaris, atau arteri di otak, perubahan patologinya adalah berupa arterosklerosis dan manifestasi klinisnya adalah GPDOS, trombosis dan emboli otak. Disini peranan hipertensi merupakan faktor risiko di samping faktor risiko lain seperti DM, hiperlipidemia dan PJK. Pembuluh darah kecil otak ialah cabang-cabang penetrans arteri yang menembus jaringan otak, berukuran diameter 50-200 mikron. Dasar kelainan pada pembuluh darah jenis ini adalah spasme dan lipohialinosis. Spasme terjadi pada hipertensi akut seperti hipertensi maligna dan manifestasi klinisnya adalah ensefalopati hipertensi, sedangkan lipohialinosis terjadi pada hipertensi kronis dan dapat mengalami penyumbatan dan menimbulkan sindroma klinis infark lakuner atau timbul mikroaneurisma yang dapat pecah dan terjadi perdarahan intraserebral (PIS). Berbeda dengan aterosklerosis, lipohialinosis hipertensi dapat dikatakan merupakan faktor penyebab satu-satunya.^{32,34,57}

b. Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia merupakan kondisi dislipid dimana terdapat kenaikan kadar kolesterol dalam darah. Adapun kriteria yang ditetapkan oleh Konsensus Nasional Pengelolaan Dislipidemia Indonesia tahun 1997, kategori dislipidemia

apabila seseorang memiliki kadar kolesterol dalam darah > 200 mg/dl dan kadar trigliserid > 200 mg/dl.

Hiperkolesterolemia dan kenaikan *low density lipoprotein* (LDL) merupakan faktor risiko stroke iskemik di negara barat, tetapi untuk populasi Asia belum terbukti. Peran hiperkolesterolemia sebagai faktor risiko sebenarnya masih belum jelas benar. Meningginya kadar kolesterol dalam darah terutama LDL merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya aterosklerosis. Peningkatan kadar LDL dan penurunan HDL merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner dan penyakit jantung koroner sendiri merupakan salah satu faktor risiko terjadinya stroke.^{49,53}

Hiperlipidemia atau kadar lemak darah tinggi pada penelitian Framingham yaitu berupa triglyserida dan kolesterol – kaya B lipoprotein sangat erat kaitannya dengan kejadian infark otak aterotrombotik, namun secara statistik hanya signifikan untuk laki-laki.

Tanpa faktor risiko lain sebenarnya pengaruh lemak tidak begitu tinggi. Bahkan pada penyakit jantung koroner dimana terdapat hubungan erat antar keduanya, efek lemak terhadap timbulnya penyakit semakin berkurang, dan pengaruhnya semakin kecil pada golongan usia di atas 60 tahun, dimana kebanyakan penyakit pembuluh darah otak terjadi.⁵³

c. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus merupakan penyakit yang sering dijumpai bersama-sama penyakit serebrovaskkuler, dan merupakan faktor risiko stroke, meskipun kurang kuat dibandingkan hipertensi. Seseorang dikatakan menderita diabetes mellitus apabila hasil pemeriksaan kadar gula darah sewaktu > 200 mg/dl dan pemeriksaan

gula darah puasa $> 126 \text{ mg/dl}$.^{50,58} Sebagai faktor risiko, diabetes mellitus berperan melalui proses aterosklerosis pembuluh darah otak. Mekanisme peningkatan proses aterosklerosis belum diketahui dengan jelas, diduga adanya perubahan perbandingan *high density* dan *low density lipoprotein* dalam plasma. Peneliti lain mengemukakan bahwa pada diabetes mellitus proses aterosklerosis melalui kelainan lipid yang multipel.

Pada diabetes mellitus dapat terjadi beberapa hal diantaranya :^{60,64,65,66}

- 2) Peninggian konsentrasi faktor *Von Willibrand* (Glikoprotein) dalam plasma yang mungkin berperan dalam penyakit vaskuler.
- 3) Perubahan produksi prostasiklin mencerminkan kerusakan dinding pembuluh darah yang terjadi akibat peningkatan fungsi trombosis dengan akibat mikrotrombus.
- 4) Aktivitas plasminogen akan menurun, penurunan aktivitas plasmanogen dalam pembuluh darah akan merangsang terjadinya trombus.

Risiko terjadinya stroke pada penderita diabetes mellitus 1,7 kali dibanding populasi normal.

d. Riwayat penyakit jantung

Gangguan fungsi jantung dapat secara langsung menimbulkan stroke non hemoragik. Mekanisme terjadinya stroke akibat kelainan jantung dapat timbul melalui empat cara :

- 1) Emboli yang berasal dari penyakit katup jantung, dinding jantung dan ruangan jantung.
- 2) Gangguan curah jantung karena kelainan ritme yang hebat atau dekompensasi menyebabkan penurunan perfusi otak.

- 3). Obat-obatan yang digunakan pada gangguan sirkulasi dapat mengganggu fungsi otak.
- 4) Operasi jantung dapat menyebabkan kerusakan otak secara cepat atau lambat.

Penyakit jantung yang sering menghasilkan emboli ke dalam sirkulasi serebri ialah penyakit jantung rematik, endokarditis, infark miokard, penyakit katup jantung, tumor intra kardiak, kardiomiopati dan penyakit jantung bawaan.^(2,41,42)

3. Faktor risiko yang masih dalam taraf penyelidikan epidemiologis

Faktor risiko stroke yang masih dalam taraf penyelidikan epidemiologis meliputi *lifestyle factor* (gaya hidup), *cardiac diseases* dan *subclinical diseases* masih terus dikaji peranannya. Faktor gaya hidup yang diperkirakan memiliki kaitan erat dengan kejadian stroke adalah kebiasaan merokok, kegemukan, penggunaan obat anti hamil, pola konsumsi makanan, stress dan sosioekonomi.^{19,47}

Gaya hidup itu sendiri dipengaruhi beberapa faktor diantaranya adalah pembelajaran (*learning*), faktor sosial, emosional, pengetahuan dan sikap seseorang. Berdasarkan *Social Action Theory's*, seseorang akan memiliki kebiasaan atau perilaku dalam kesehatan dipengaruhi oleh 3 faktor yaitu *biopsycosocial*, *self-change processes*, dan *action states*. *Biopsycosocial* meliputi lingkungan (perilaku sosial, tempat tinggal, dan organisasi), karakteristik individu (kondisi biologi dan temperamen), dan *mood/arousal person* (stress dan energi). Proses perubahan diri (*self changes processes*) meliputi dukungan sosial, sumber-sumber pengetahuan, motivasi, dan pemecahan masalah. Sedangkan status kegiatannya meliputi rutinitas kesehatan, ketergantungan sosial dan *outcome*.^{43,45}

Dalam kaitannya dengan kejadian stroke non hemoragik karakteristik *lifestyle* (gaya hidup) dapat dijelaskan sbb :

a. Obesitas (kegemukan)

Secara sederhana, obesitas atau kegemukan sering diartikan adanya peningkatan berat badan. Namun secara kajian klinik dan patofisiologik, obesitas lebih tepat didefinisikan sebagai peningkatan masa lemak dalam tubuh. Penilaian tingkat berat badan termasuk didalamnya kegemukan dapat diukur dengan beberapa cara diantaranya adalah perhitungan indeks masa tubuh (IMT), yang merupakan perbandingan antara berat badan dengan kudrat tinggi badan.

Kajian epidemiologi masalah kegemukan di Indonesia berdasarkan laporan Ditjen Bina Gizi Masyarakat tahun 1997 menunjukkan rerata indeks masa tubuh \pm standar deviasi pada kelompok antara 41-55 adalah $22,2 \pm 4,3$ sedangkan kelompok umur > 55 tahun sebesar $22,6 \pm 4,0$. Dilaporkan juga prevalensi kegemukan dan obesitas menunjukkan 11% wanita usia diatas 55 tahun adalah gemuk dan 2,5% obes. Pada pria, prevalensi kegemukan lebih tinggi dari pada wanita. Pada kelompok umur diatas 55 tahun, 18,7% pria Indonesia adalah gemuk dan 5,6% adalah obes. Secara total prevalensi pria dewasa yang gemuk sebanyak 20,0% sedangkan wanita 12,8%.⁴⁶

Kegemukan sebenarnya bukan faktor risiko utama terjadinya stroke melainkan faktor risiko sekunder. Efek aterogenik pada obesitas hubungannya dengan insidens penyakit stroke masih belum jelas. Obesitas menjadi faktor risiko stroke apabila dikaitkan dengan hipertensi, hiperkolesterolemia diabetes dan kurang aktivitas.⁵⁵

Dalam penelitian Framingham ditemukan insiden stroke secara umum terutama infark otak berhubungan secara sederhana dengan berat badan, dan lebih menonjol pada wanita. Selain itu penderita obesitas sering dijumpai peninggian tekanan darah dan kadar gula darah.⁴⁵

b. Kebiasaan merokok

Merokok merupakan faktor risiko untuk semua bentuk stroke terutama untuk iskemik. Pada penelitian Framingham ternyata hubungan antara merokok dengan timbulnya infark otak aterotrombotik (IOA) sedang-sedang saja dan hanya terbatas pada laki-laki. Penelitian terhadap mahasiswa laki-laki dan veteran Amerika Serikat, menunjukkan bertambahnya angka kematian akibat IOA pada kelompok perokok, namun tidak jelas hubungannya dengan banyaknya rokok yang dihisap.⁴³

Insidens stroke dalam kaitannya dengan merokok tidak dapat dihilangkan dari peran rokok terhadap kejadian hipertensi. Insidens stroke pada penderita hipertensi lebih tinggi pada penderita yang tidak merokok. Risiko menderita perdarahan otak pada wanita perokok 1,6 kali lebih tinggi dibandingkan dengan wanita tidak merokok, tetapi tidak dijumpai pada infark. Peneliti lain mengemukakan adanya hubungan merokok dengan insidens stroke secara umum, terutama pada infark otak aterotrombotik dan terbatas pada pria berumur < 65 tahun atau pada umur 50 – 59 tahun.⁴⁸

Hubungan antara merokok dan kadar lemak dalam darah telah diselidiki oleh Kerchbaum yang mengemukakan adanya peninggian asam lemak bebas sesudah merokok dan Stefanovic mengemukakan bahwa nikotin akan meningkatkan lemak netral pada dinding arteri dan menurunkan kolesterol bebas

pada binatang percobaan. Shinamoto mengemukakan bahwa merokok menyebabkan pemendekan waktu pembekuan darah sehingga merangsang pembentukan trombus.^{43,48,49}

Penelitian efek nikotin yang dilakukan mengemukakan bahwa nikotin meningkatkan rerata penyakit jantung, tekanan darah sistolik dan diastolik. Karbon monoksida yang terkandung dalam rokok akan mereduksi ketersediaan oksigen, dan menyebabkan kerusakan dan atherosklerosis. Studi lain menemukan bahwa pada perokok berat akan memiliki meningkatkan kolesterol dalam darah dan ukuran plak pada dinding arteri.⁽⁴⁴⁾ Sementara itu, merokok dapat menimbulkan berkurangnya distensibilitas pembuluh darah akibat bertambahnya kekakuan dari dinding pembuluh darah tersebut. Merokok akan menimbulkan peninggian kadar fibrinogen, agregasi platelet, penurunan HDL dan peningkatan hematokrit. Pada penelitian meta-analisis didapatkan adanya peningkatan dua kali lipat relatif faktor risiko stroke untuk terjadinya stroke infark pada perokok dibandingkan dengan non-perokok. Dari penelitian yang dilakukan Framingham heart study, risiko stroke pada perokok akan sama dengan non-perokok, jika perokok tersebut berhenti merokok sudah lima tahun lamanya. Oleh sebab itu keputusan untuk berhenti merokok akan sangat bermanfaat dalam menurunkan risiko terjadinya stroke, terutama pada perokok ringan (kurang dari 20 batang perhari).^{43,45}

II.6. FIBRINOGEN

Fibrinogen manusia adalah glikoprotein besar yang larut dengan berat molekul 340.000 Dalton, merupakan komponen yang sangat penting dalam proses pembekuan. Disirkulasikan di plasma pada konsentrasi 1,2 – 4,5 gram/liter dan tidak terdapat didalam

serum. 10 – 25% dari total fibrinogen didistribusikan ekstrasvaskuler di dalam cairan interstitial dan getah bening.^{35,36}

Fibrinogen terutama diproduksi oleh hepatosit hati dan dalam jumlah kecil oleh megakariosit. Plasma fibrinogen mempunyai waktu paruh biologis sekitar 100 jam.

Seperti zat-zat yang bereaksi pada fase akut lainnya, sintesa fibrinogen juga dirangsang oleh sitokin dari megakariosit aktif. Selama radang akut kadar fibrinogen plasma dapat meningkat sampai 10 gram/liter atau lebih. Kadar fibrinogen sebagian dikontrol genetik. Asam-asam lemak bebas dan prostaglandin E1 & E2 telah terbukti meningkatkan kadar fibrinogen plasma.^{37,38}

Metoda yang tersedia untuk menentukan fibrinogen dapat dengan bantuan trombin (Metoda *Clauss*). Semua penentuan kuantitatif fibrinogen dikalibrasi dengan menggunakan standar fibrinogen yang tersedia secara komersial. Semua proses dan peralatan spesifik standar fibrinogen mengandung konsentrasi fibrinogen buatan pabrik. Metoda itu terutama menentukan nilai fibrinogen yang dapat mengalami koagulasi. Penentuan fibrinogen koagulometrik dengan metoda *Clauss* hanya mencatat *end point* fibrinogen, misalnya pembentukan *clot*.^{35,36}

Berbagai tehnik pengukuran konvensional penentuan fibrinogen telah digunakan dalam penelitian epidemiologi. Untuk penelitian hemostasis, uji koagulasi ini mempunyai nilai diskriminan yang cukup, dalam beberapa kasus, lingkup normal fibrinogen antara 1,5 - 4,5 g/l.^{35,36}

Dari penelitian Farmingham, misalnya, pasien dengan konsentrasi fibrinogen 3 g/l mempunyai resiko kardiovaskular yang lebih besar. Individu yang kemudian menderita infark miokard mempunyai kadar fibrinogen hanya kira-kira 20% lebih tinggi dari pada subyek dengan fungsi koroner yang sehat.^{38,39}

Fibrinogen sebagai suatu glikoprotein yang larut dengan berat molekul tinggi sebesar 340.000 dalton, adalah komponen esensial dalam proses koagulasi. Pada kadar plasma sebesar 1,5 sampai 4,5 g/l konsentrasinya jauh melebihi konsentrasi minimum 0,5 g/l yang dibutuhkan untuk hemostasis. Fibrinogen terutama dihasilkan dalam hati. Masa paruh biologis kira-kira 100 jam. Molekul fibrinogen mempunyai 'struktur dimerik simetris yang terdiri dari 3 pasang rantai polipeptida yang berbeda, (rantai alfa, beta dan gamma). Yang terikat satu dengan yang lain dengan jembatan disulfida. Konversi dari fibrinogen menjadi fibrin oleh protease trombin adalah langkah akhir dalam proses koagulasi. Koagulasi dapat dianggap sebagai gelombang reaksi, dimana faktor-faktor koagulasi (faktor XII, X, IX, VII dan II) mempunyai fungsi enzimatik pada bentuk aktivasinya. Fibrinogen berfungsi sebagai sebuah substrat dalam proses ini. Fibrinogen dipecah oleh trombin sebagai berikut : 2 peptida fibrinopeptida A, dipisahkan dari rantai alfa, dan 2 peptida, fibrinopeptida B dipisahkan dari rantai beta. Hasil monomer fibrin berpolimerasi secara spontan "*end-to-end*" dan kemudian "*side-to-side*". Stabilisasi gumpalan fibrin yang dapat larut diaktivasi oleh faktor XIII, yang bersilangan dengan fibrin yang larut.

Proses koagulasi selalu diawali oleh lesi, yang terdiri dari kerusakan, mekanik maupun fungsional pada endotel vaskular dan inflamasi endotelial dan proses degeneratif. Pada peristiwa kerusakan vaskular, pertama-tama platelet melekat pada daerah luka. Defek, dinding vaskular berfungsi sebagai permukaan yang mengaktivasi platelet dan faktor koagulasi XII. Platelet yang melekat, dan beragregasi kemudian akan memulai penutupan luka (hemostasis primer). Meskipun demikian, agregasi, platelet belum stabil, karena itu penutupan luka sekunder terjadi melalui aktivasi sistem koagulasi plasma.^{35,36} Sistem koagulasi terjadi secara eksogen, melalui pelepasan kompleks protein-fosfolipid dari sel jaringan (tromboplastin jaringan) dan secara endogen melalui aktivasi kontak

dengan kolagen dan melalui aktivasi faktor platelet III (PF3). Kemudian diketahui bahwa mekanisme aktivasi koagulasi ekstrinsik dan intrinsik saling mempengaruhi. Semua proses aktivasi sistem koagulasi menyebabkan aktivasi trombin, dimana pemecahan fibrinogen menjadi fibrin dan menyebabkan secara langsung agregasi platelet lebih lanjut. Agregasi platelet dan fibrin bersama-sama membentuk *clot*.²³

II.7. MAMFAAT PEMERIKSAAN FIBRINOGEN

1. Fibrinogen plasma merupakan faktor risiko PJK dan stroke. Hal ini berkaitan dengan sisitem koagulasi dimana kadar fibrinogen yang tinggi dalam darah merupakan faktor predisposisi pembentukan trombus pada plak atrerosklerosis.
2. Komponen hemostatik seperti fibrinogen dan faktor VII secara kritis terlibat pada proses dan progresi ateroslrosis dan komplikasi trombotik dari ateroslrosis.⁵⁶
3. Penderita dengan stroke dan TIA mempunyai kadar fibrinogen yang meningkat dan agresi trombosit yang meningkat.^{34,44}
4. Fibrinogen merupakan faktor risiko yang berdiri sendiri. Fibrinogen juga merupakan faktor risiko prognostik yang penting untuk stroke.^{38,45}
5. Kadar fibrinogen > 275 mg/dl mempunyai risiko tinggi terhadap PJK dan stroke.³⁷

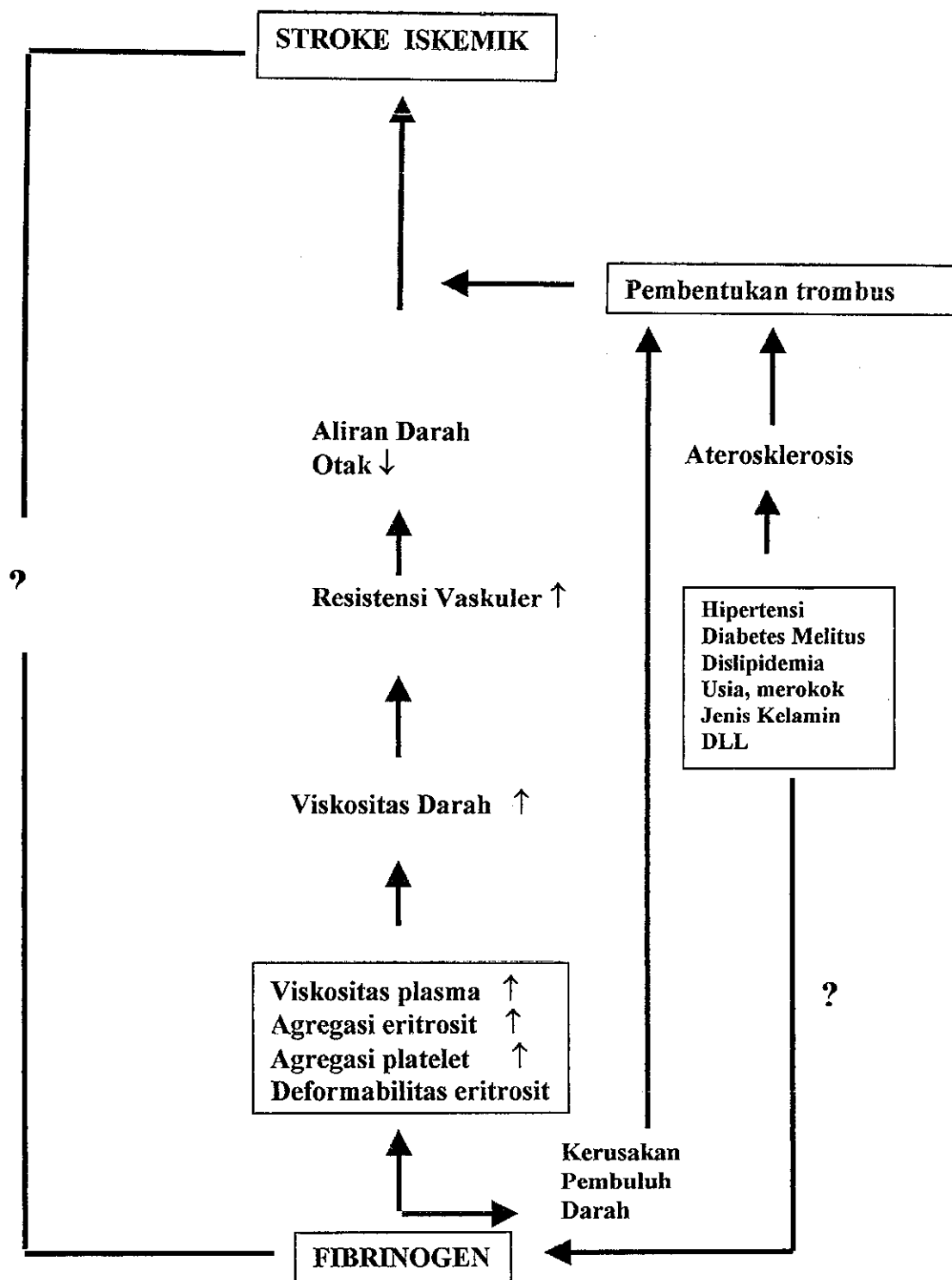
II.8. METODE PEMERIKSAAN³⁵

1. Pemeriksaan fibrinogen secara kwantitatif metode klaus.
2. Disediakan tabung khusus (tabung *vacumtainer*) mengandung natrium sitrat 3,2 % perbandingan dengan darah 1 : 9.
3. Dilakukan pengambilan darah pada bagian vena mediana cubiti dengan jarum *vacumtainer*, setelah yakin masuk ke vena jarum dipertahankan dengan posisi tetap

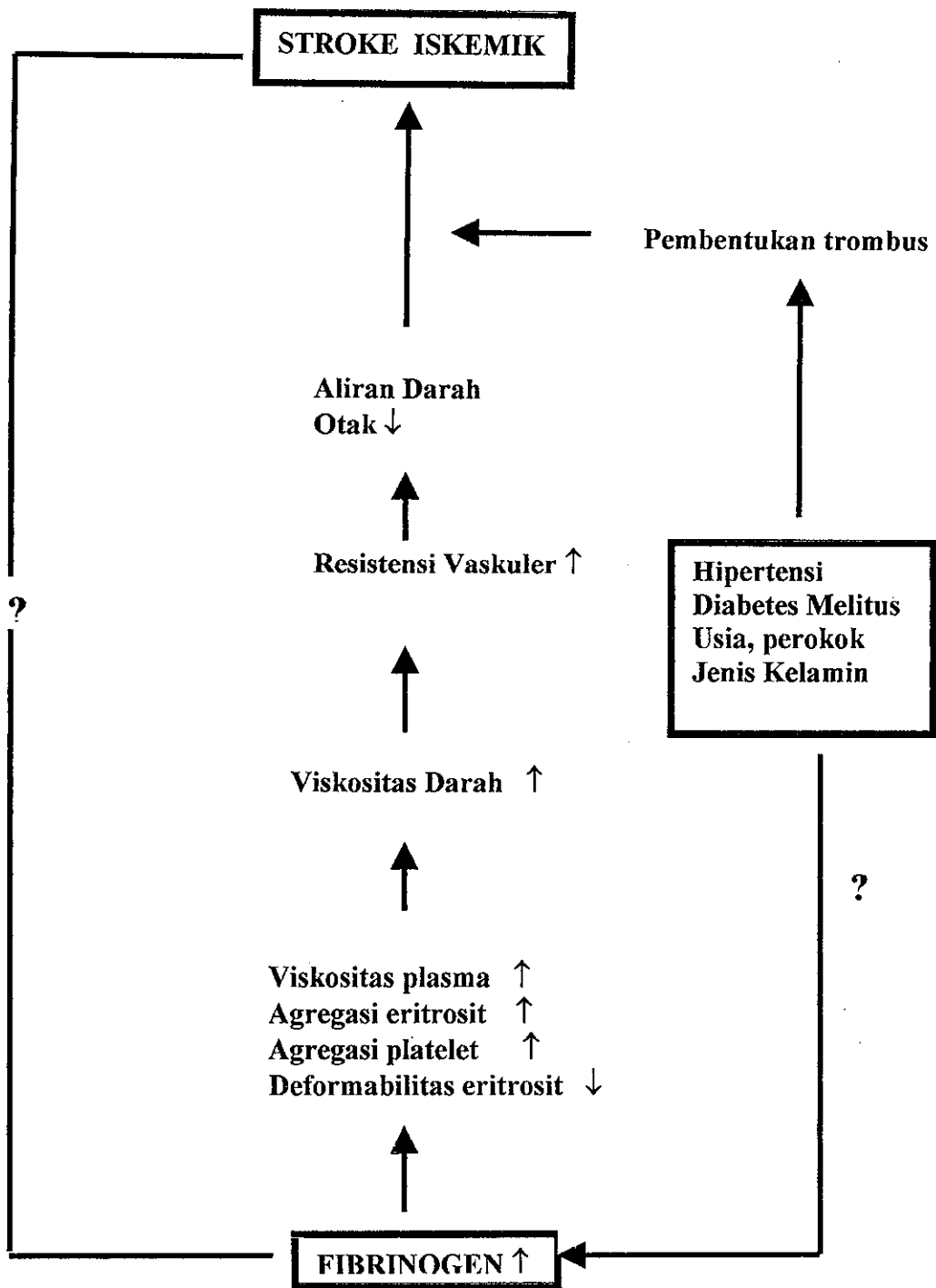
dan tancapkan tabung *vacumtainer* sampai darah tidak mengalir lagi yang berarti berisi 3 ml dan seterusnya di bolak-balik (dicampur), dan darah dikirim ke laboratorium.

4. Dilakukan *centrifuge* selama 5 menit, dan plasma yang terjadi siap untuk dilakukan pemeriksaan koagulasi.
5. Plasma dibuat pengenceran 1 : 9 (1 bagian plasma dengan 9 bagian *buffer owrens*).
6. Dari campuran tersebut diambil 0.2 ml ditambah 0,1 ml reagen trombin dan dilihat berapa detik terjadinya bekuan.
7. Dan hasil ini dicocokkan dengan kurve kalibrasi.

KERANGKA TEORI



KERANGKA KONSEP



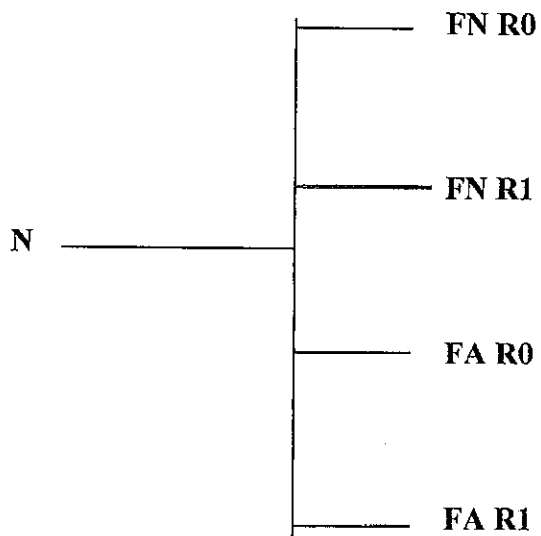
BAB III

METODE PENELITIAN

III.1. RANCANGAN PENELITIAN

Rancangan penelitian adalah *Crossectional*.

Rancangan Studi



- N : Stroke iskemik
- FA : Fibrinogen abnormal
- FN : Fibrinogen normal
- R1 : Faktor risiko abnormal
- R0 : Faktor risiko normal

III.2. WAKTU DAN TEMPAT

Penelitian dilakukan di bangsal B1 Saraf Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang mulai January 2002 sampai dengan Desember 2002.

III.3. POPULASI DAN SAMPEL

Sampel penelitian diambil dari penderita stroke iskemik, yang dirawat inap di bangsal saraf RS. Dr.Kariadi Semarang dalam tenggang waktu penelitian.

III.4. KRITERIA INKLUSI

Kriteria Inklusi:

1. Penderita stroke iskemik usia ≥ 40 tahun.

III. 5. JUMLAH SAMPEL

N : $Z_{1-d/2} \times \sqrt{P(1-p) : d^2}$

N : Jumlah sampel

$Z_{1-d/2}$: tingkat kepercayaan 95 % = (1,96)

P : Perkiraan proporsi populasi

D : Tingkat kesalahan yang diharapkan/dibolehkan 10%

Jumlah sampel berdasarkan perhitungan diatas :

$$N = \frac{(1,96)^2 \times 0,70 \times 0,2}{(0,1)^2} = 82$$

III.6. PENGUMPULAN DATA

Data yang diperoleh :

Data Umum:

1. Usia
2. Jenis kelamin

Data klinik :

1. Tanda Vital
2. Defisit neurologis
3. Hb
4. Fibrinogen
5. Lipid darah
6. Gula darah I / II
7. Perokok (jumlah rokok / hari, lamanya merokok)
8. Hasil CT-Scan
9. Tekanan darah (derajat hipertensi dengan pemeriksaan retinopati Ht)

III.7. BATASAN OPERASIONAL

VARIABEL	DEFINISI OPERASIONAL	INSTRUMEN	KATEGORI
1. Stroke iskemik	<p>GPDO yang ditegakkan dengan :</p> <ol style="list-style-type: none"> Defisit neurologis yang menetap > 24 jam. Pada CT-scan tidak ditemukan gambaran hiperdens. 	- CT Scan kepala	Ya/ tidak
2. Hipertensi	<p>Kenaikan Tekanan Darah yang ditandai dengan TD sistole > 140 dan diastole >90 dan atau Retinopati hipertensi</p>	<p>- Tensimeter merek NOVA</p> <p>- Funduskopi</p>	<p>Sistole diastole</p> <p>Stage I 140-159 90-99</p> <p>Stage II 160-179 100-109</p> <p>Stage III >180 >110</p>

	Retinopati (Funduscopy oleh Keith Wagner) KW I (Arteriolar irregularity) KW II (Arteriolar netting) KW III (Exudat haemorrhage) KW IV (Papil odem)		- Retinopati hipertensi +/-
3. Diabetes Melitus	Kenaikan kadar gula darah yang ditandai dengan 1. Gula darah puasa plasma vena > 126 & 2 jam pp > 200 2. Dan atau Retinopati Diabetika	- Kuestioner - Laboratorium GD Puasa / 2 jam pp - Funduskopi	- DM - Bukan DM - Belum pasti DM - Retinopati diabetika +/-
4. Dislipidemia	Keadaan dimana kadar kolesterol total >200	Laboratorium :	Kolesterol total LDL

	dan atau LDL > 130mg/dl	kolesterol total dan LDL	- normal <200 - batas tinggi 200-239 - tinggi > 240	< 130 130-159 > 160
5. Perokok	Perokok berat bila > 20 batang / hari Perokok sedang 10 – 20 batang / hari Perokok Ringan < 10 batang / hari	Kuestioner	Ya/ tidak	
1. Fibrinogen	Kadar fibrinogen dalam darah yang diambil pada hari ke 1 perawatan		- normal : 146 - 380 mg/dl	
2. Infeksi	Penderita yang mengalami kenaikan suhu tubuh serta leukositosis.		Leukosit > 10.000 / mm ³ . Temp > 37,5 ° C.	
8. Kontrasepsi oral	Penderita ada riwayat pemakaian kontrasepsi oral (pil KB)			

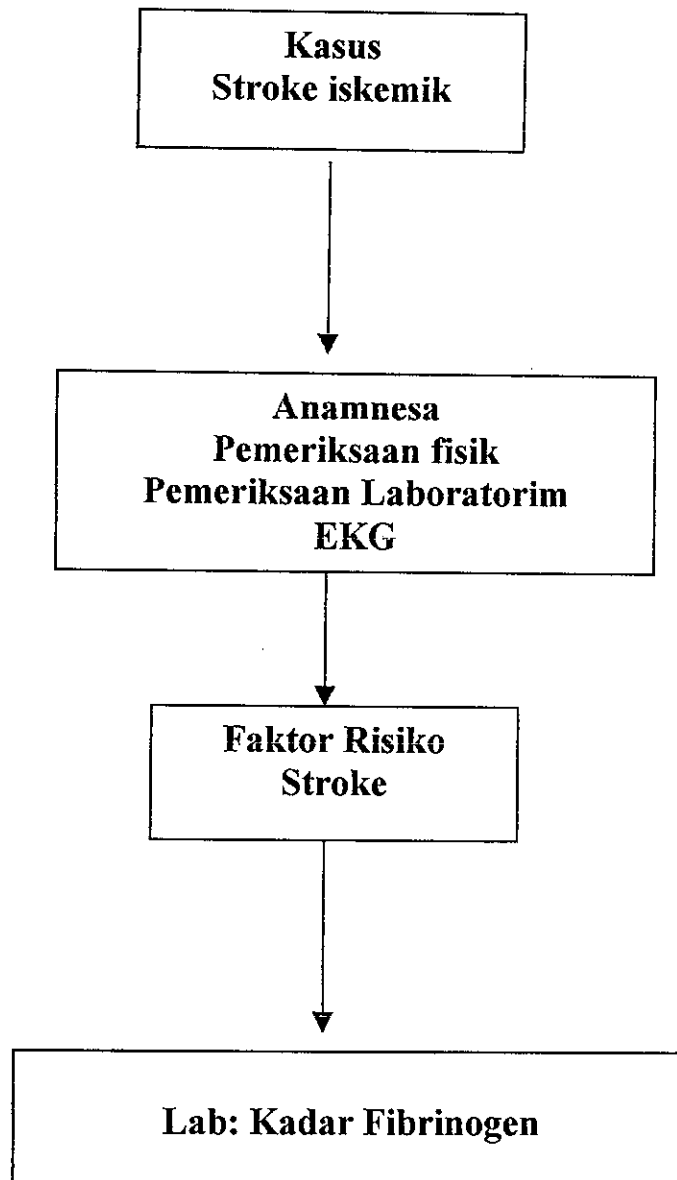
III.8. PROSEDUR OPERASIONAL

1. Penderita yang memenuhi kriteria inklusi serta bersedia untuk dijadikan sampel penelitian maka akan dilakukan pemeriksaan CT Scan kepala di bagian Radiologi RSDK dengan pesawat CT Scan merek TOSHIBA dan hasilnya dibaca oleh Ahli Radiologi.
2. Pemeriksaan tekanan darah dilakukan di bangsal B1 saraf pada hari pertama dirawat oleh residen pengelola pasien dengan menggunakan tensimeter air raksa merek NOVA, di lengan sisi yg sehat dengan penderita dalam posisi tidur.
3. Pemeriksaan hipertensi retinopati dilakukan melalui pemeriksaan funduskopi dan dilakukan oleh bagian mata RSDK (Dokter mata).
4. Pemeriksaan kadar gula darah puasa, kolesterol total dan LDL kolesterol dilakukan sesuai dengan standar laboratorium RSDK.
5. Pemeriksaan kadar Fibrinogen plasma dengan cara mengambil darah vena pada lengan sisi sehat penderita dengan menggunakan “vacumtainer” pada hari pertama perawatan.

III.9. PENGOLAHAN DATA

Semua data diedit, dikoding dan disajikan secara deskriptif dalam bentuk tabel dan grafik dan kemudian dianalisa dengan analisa statistik yang sesuai dengan menggunakan SPSS for windows release 10.05.

III.10. BAGAN ALUR PENELITIAN



BAB IV

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

IV.1. Karakteristik umum kasus stroke iskemik.

Telah dilakukan Penelitian terhadap 82 penderita stroke iskemik yang dirawat di bangsal B1 Saraf RSDK dengan desain *cross sectional* selama periode January 2002 sampai dengan Desember 2002. Dalam penelitian ini didapatkan laki-laki 50 orang (61,0%) lebih banyak dibandingkan perempuan 32 orang (39,0%).(tabel 1). Hal ini sesuai dengan penelitian dimana dilaporkan jenis kelamin pria memiliki proporsi lebih tinggi dari wanita (1,2 : 1).⁶ Demikian juga menurut Sacco⁵⁴ dimana insiden stroke lebih banyak pada laki-laki dibandingkan wanita (1,3 : 1).

Rerata umur subyek penelitian untuk kelompok laki-laki adalah 56,0 tahun, sedangkan untuk kelompok perempuan adalah 59,1 tahun dengan umur yang termuda adalah 40 tahun dan yang tertua adalah 80 tahun. Kelompok perempuan mempunyai umur lebih tinggi dibandingkan kelompok laki-laki, Ini mungkin karena perempuan pada umumnya mempunyai angka harapan hidup yang lebih tinggi dibandingkan laki-laki dan penelitian lain menyebutkan bahwa kejadian stroke meningkat secara eksponensial seiring dengan bertambahnya umur.^{56,62}

Sebagian besar subyek penelitian laki-laki mempunyai kebiasaan merokok 10-20 batang/hari (52,4%).(Tabel 3). Ini sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana merokok merupakan faktor risiko stroke terutama pada laki-laki.^{37,38,39,44}

Tabel 3. Karakteristik umum kasus stroke iskemik.

Variabel	n = 82
1. Jenis kelamin – n.(%)	
○ Laki-laki	50 (61,0%)
○ Perempuan	32 (39,0%)
2. Umur (Rerata ± SD)	
○ Laki-laki	56,0 ± 10,55 (tahun)
○ Perempuan	59,1 ± 12,37 (tahun)
3. Kebiasaan merokok – n.(%)	
○ < 10 batang/hari	38 (46,3%)
○ 10-20 batang/hari	43 (52,4%)
○ > 20 batang/hari	1 (1,3%)

Sebagian besar subyek penelitian menderita baik hipertensi sistolik maupun diastolik. (tabel 4). Pada tekanan darah sistolik peningkatan usia akan diikuti dengan peningkatan tekanan darah hingga usia 80 tahun. Hal ini berbeda dengan pola peningkatan darah diastolik. Sampai dengan usia 55 tahun, tekanan darah diastolik akan cenderung naik, dan diatas usia tersebut akan cenderung datar, bahkan turun. Keadaan ini lebih disebabkan adanya perubahan struktural dalam jantung dan pembuluh darah pada usia lanjut. Kekakuan dinding pembuluh darah aorta dapat menyebabkan berkurangnya kemampuan absorpsi (fase sistolik) dan kemampuan untuk mengembalikan tekanan diastolik.⁴⁹

Data kejadian retinopati menunjukkan bahwa 14 orang (17,1%) menderita retinopati DM dan 63 orang (76,8%) menderita retinopati hipertensi. Ini menunjukkan bahwa pada kasus penelitian peranan hipertensi sebagai faktor risiko stroke jauh lebih besar dibandingkan diabetes.(tabel 4).^{45,46,55,59}

Tabel 4: Karakteristik Klinis kasus stroke iskemik

Variabel	n = 82
1. Hipertensi Sistolik – n.(%)	
o Tidak	12 (14,6%)
o Ya (≥ 140 mmHg)	70 (85,4%)
2. Hipertensi Diastolik – n.(%)	
o Tidak	16 (19,5%)
o Ya (≥ 90 mmHg)	66 (80,5%)
3. DM	
o Tidak	59 (72%)
o Ya	23 (28%)
4. Retinopati DM – n.(%)	
o Tidak	68 (82,9%)
o Ya	14 (17,1%)
5. Retinopati Hipertensi -- n.(%)	
o Tidak	19 (23,2%)
o Ya	63 (76,8%)

Dari tabel 5 didapatkan rerata kadar fibrinogen pada pasien laki-laki 312,8 mg/dl dan pada pasien perempuan 351,9 mg/dl. Hal ini sesuai dengan penelitian Tracy dkk.⁵⁶ yang mendapatkan rerata kadar fibrinogen lebih tinggi pada pasien stroke / TIA pada kelompok wanita (323 mg/dl) dibandingkan penderita stroke/TIA pada kelompok laki-laki (318 mg/dl).

Sementara itu, data hasil pemeriksaan laboratorium menunjukkan adanya perbedaan bermakna rerata kadar fibrinogen, kadar kolesterol, dan kadar gula darah antara laki-laki dan perempuan (nilai- $p < 0,05$). Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Kannel dkk.^{39,44} pada *The Framingham Study* dimana fibrinogen merupakan faktor risiko stroke terutama pada wanita, dan kadar fibrinogen lebih tinggi pada perempuan daripada laki-laki.

UPT-PUSTAKA-UNDIP

Tabel 5: Hasil pemeriksaan darah kasus stroke iskemik

Variabel	n = 82
1. Kadar Fibrinogen (Rerata \pm SD)	
o Laki-laki	312,8 \pm 70,19 (mg/dl)
o Perempuan	351,9 \pm 59,54 (mg/dl)
2. Kadar Kolesterol total (Rerata \pm SD)	
o Laki-laki	184,6 \pm 45,70 (mg/dl)
o Perempuan	217,0 \pm 61,07 (mg/dl)
3. Kadar Kolesterol LDL (Rerata \pm SD)	
o Laki-laki	122,7 \pm 41,52 (mg/dl)
o Perempuan	136,2 \pm 53,31 (mg/dl)
4. Kadar Triglisrid (Rerata \pm SD)	
o Laki-laki	128,7 \pm 66,08 (mg/dl)
o Perempuan	152,9 \pm 108,98 (mg/dl)
5. Kadar Gula Darah (Rerata \pm SD)	
o Laki-laki (n = 50)	104,0 \pm 24,83 (mg%)
o Perempuan (n = 32)	141,5 \pm 67,09 (mg%)
6. Kadar Hematokrit (Rerata \pm SD)	39,15 \pm 5,242 (g%)
7. Kadar Hb (Rerata \pm SD)	12,66 \pm 1,840 (g%)
8. Kadar Lekosit (Rerata \pm SD)	8.736,6 \pm 2.724,89 (/mm ³)
9. Kadar Trombosit (Rerata \pm SD)	263.804,8 \pm 116.254,45 (/mm ³)

Tabel 6 menunjukkan : hanya variabel jenis kelamin dan kejadian retinopati DM yang mempunyai hubungan bermakna dengan kadar fibrinogen (nilai- $p < 0,05$). Variabel jenis kelamin nampaknya merupakan variabel yang paling kuat hubungannya dengan variabel kadar fibrinogen dibandingkan dengan variabel-variabel bebas lainnya. Ini didukung juga oleh hasil uji *regresi logistik multivariat*, di mana jenis kelamin mempunyai rasio prevalensi 3,3. Kannel dkk.^{37,44} pada *The Framingham Study* juga melaporkan hal yang sama. Hasil uji *regresi logistik multivariat* didapat perempuan mempunyai kecenderungan kadar fibrinogen lebih tinggi 3,3 kali dibandingkan laki-laki ($p=0,03$) dan merokok juga mempunyai kecenderungan kadar fibrinogen 2 kali dibandingkan dengan tidak merokok meskipun secara statistik tidak bermakna ($p=0.058$).

Tabel 6 juga menunjukkan adanya hubungan yang bermakna antara kejadian retinopati DM dengan kadar fibrinogen (nilai- $p < 0,05$), di mana penderita dengan kadar

fibrinogen ≥ 380 mg/dl lebih banyak ditemukan pada penderita stroke iskemik yang menderita retinopati DM (64,%) dibanding yang tidak menderita retinopati DM (33,8%). Hal ini sesuai dengan hasil yang dilaporkan penelitian *The Eurodiab Prospective Complications Study*.^{38,39} Data dari beberapa penelitian *longitudinal* maupun *cross sectional* menunjukkan bahwa retinopati diabetika muncul sesudah menderita DM selama 5-10 tahun.^{59,60,65} Adanya retinopati merujuk pada proses aterosklerosis sudah terjadi pada banyak pembuluh darah dan hal ini akan meningkatkan kadar fibrinogen dalam darah.

Pada variabel kejadian DM, meskipun secara statistik tidak bermakna, namun prosentase penderita dengan kadar fibrinogen ≥ 380 mg/dl, lebih banyak didapatkan pada kelompok penderita DM (52,2%) dibandingkan pada kelompok bukan penderita DM (39,9%).

Untuk variabel kebiasaan merokok, setelah dilakukan stratifikasi berdasarkan jenis kelamin, terdapat kecenderungan bahwa prosentase penderita dengan kadar fibrinogen ≥ 380 mg/dl, lebih banyak didapatkan pada kelompok penderita yang mempunyai kebiasaan merokok (29,5%) dibandingkan pada kelompok yang tidak mempunyai kebiasaan merokok (16,7%), tetapi secara statistik tidak bermakna dibandingkan bukan perokok.

Tabel 6. Hubungan antara Variabel-variabel dengan Kadar Fibrinogen

Variabel	Kadar Fibrinogen		<i>p- value</i>
	< 380 mg/dl	≥ 380 mg/dl	
1. Jenis kelamin -n(%)			0,011*
• Laki-laki	36 (72,0%)	14 (28,0%)	
• Perempuan	14 (43,8%)	18 (62,5%)	
2. Hipertensi Sistolik -n(%)			0,418
• Ya	41 (58,6%)	29 (41,4%)	
• Tidak	9 (75,0%)	3 (25,0%)	
3. Hipertensi Diastolik -n(%)			0,560
• Ya	40 (60,6%)	26 (39,4%)	
• Tidak	10 (62,5%)	6 (37,5%)	
4. Kejadian DM -n(%)			0,127
• Ya	11 (47,8%)	12 (52,2%)	
• Tidak	39 (66,1%)	20 (39,9%)	
5. Kejadian Retinopati Hipertensi-n(%)			0,753
• Ya	11 (57,9%)	8 (42,1%)	
• Tidak	39 (61,9%)	24 (38,1%)	
6. Kejadian Retinopati DM -n(%)			0,03*
• Ya	5 (35,7%)	9 (64,3%)	
• Tidak	45 (66,2%)	23 (33,8%)	
7. Kebiasaan Merokok -n(%)			0,058
• Ya	31 (70,5%)	13 (29,5%)	
• Tidak	19 (50,0%)	19 (50,0%)	

* = significant

Penelitian lain yang menemukan bahwa ada hubungan yang bermakna antara kebiasaan merokok dengan kadar fibrinogen (nilai- $p > 0,05$). Ini mungkin disebabkan jumlah sebenarnya rokok yang diisap oleh penderita stroke iskemik tidak ditanyakan, karena dalam pengambilan data jumlah rokok yang dihisap diambil secara kategorikal. Kategori paling tinggi hanya > 20 batang.

Tabel 7. Hasil Uji Hubungan antara Kebiasaan Merokok dengan Kadar Fibrinogen (pada pasien Laki-laki)

Kebiasaan Merokok		Kadar Fibrinogen		<i>p-value</i>
		< 380 mg/dl	≥ 380 mg/dl	
•	Ya (n = 44)	31 (70,5%)	13 (29,5%)	0,663
•	Tidak (n = 6)	5 (83,3%)	1 (16,7%)	

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

1. Kesimpulan

- Perempuan mempunyai kecenderungan kadar fibrinogen 3,3 kali dibandingkan laki-laki. Juga merokok mempunyai kecenderungan kadar fibrinogen 2 kali dibandingkan dengan bukan perokok meskipun secara statistik tidak bermakna.

2. Saran

- Sebaiknya pemeriksaan kadar fibrinogen darah dilakukan secara rutin pada setiap kasus stroke maupun dalam mencari faktor risiko stroke.
- Kadar fibrinogen lebih besar atau sama dengan 380 mg/dl sebaiknya diturunkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adam RD, Victor M. Principle of Neurology, 6th edition. New York: McGraw-Hill. 1993: 669-748.
2. Soedomo H. Pengelolaan Stroke kini dan masa depan. Didalam: Djokomoeljanto R, Suyatmi A, editor. Penanganan penyakit arteri oklusif dan stroke masa kini dan masa depan, Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro Semarang, 1999: 13-24.
3. Kustiowati E. Peningkatan hematokrit sebagai faktor resiko stroke non hemoragik pada diabetes militus dan hipertensi (karya akhir untuk mendapat gelar spesialis saraf). Semarang: Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, 1995.
4. Kustiowati E. Trombosis di bidang neurologi: stroke iskemik. Didalam: Kristanto H, Editor. Kumpulan makalah simposium *Thrombosis a multidiciplinnary approach*. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2002: 38-65.
5. Soedomo H. Profil penyakit serebrovaskuler pasien yang dirawat, Didalam: Soedomo H, Setiawan, Soetedjo. Editor, Stroke pengelolaan mutakhir, Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1992: 63-73.
6. Bonita R. Epidemiology of the stroke. Lancet 1992; 339:342-47.
7. Lumban tobing SM, Samino H, Suryamiharja A, editor. Konsensus Nasional Pengelolaan Stroke di Indonesia, Jakarta: Kelompok Studi Serebrovaskuler & Neurogeriatri PERDOSSI, 1999.
8. Wirawan RB. Pencegahan stroke. Didalam: Soedomo H, Setiawan, Soetedjo. editor. Stroke pengelolaan mutakhir, Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1992: 121 – 5.
9. Dippel K. Fibrinogen a cardiovascular risk factor. 1st edition, Boehringer Germany: Medical Scientific Department Therapeutics, 1992.

10. Subrata G. Fibrinogen faktor risiko kardiovaskuler, lipid forum management of dyslipidemia in diabetes militus: Bali, 1994.
11. Noerjanto M. Masalah-masalah dalam Diagnosis stroke akut. Didalam: Soetedjo, Sukoco, editor. Neurology update management of acute stroke: Temu regional neurologi Jawa Tengah & DIY XIX. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2002: 1-20.
12. Misbach J. Pandangan umum mengenai stroke, Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta, 1999: 1-18.
13. Ebrahim S. Clinical epidemiology of stroke. New York: Oxford University Press, 1996.
14. Truelsen T. Trends in stroke incidence the copenhagen city heart study, American Heart Association, Inc, 1997:1903-06.
15. Budiarmo, Morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskuler, survey kesehatan rumah tangga. Medika 1989;5: 423-29.
16. Husni A. Anatomi peredaran darah otak, pengantar untuk gangguan peredaran darah otak Didalam: Soedomo H, Setiawan, Soetedjo. editor. Stroke pengelolaan mutakhir, Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1992: 1 – 15.
17. Yudiarto LF, Jenie N. Patofisiologi stroke. Didalam: Soedomo H, Setiawan, Soetedjo. editor. Stroke pengelolaan mutakhir, Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1992: 17– 26.
18. Szendey GL. Cerebral ischaemia and haemorrhological aspects. Didalam: Soedomo H, Setiawan, Soetedjo. editor. Stroke pengelolaan mutakhir, Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 1992: 15-16.

19. Widjaya D. Perkembangan mutakhir patofisiologi stroke dan penanganan stroke iskemik. Didalam: Lamsudin R dkk. Editor. Manajemen stroke mutakhir. Berita kedokteran masyarakat. Suplemen BKM XIV(1) 1998: 23-26.
20. Hoffbrand AV, Pettit JE. Trombosit pembekuan darah dan hemoestasis. Didalam: Kapita selekta hematologi, 2nd edition, cetakan VI, Jakarta: EGC, 1996: 201-19.
21. Suharti C. Konsep dasar trombosis. Didalam: Kristanto H, Editor. Kumpulan makalah simposium Thrombosis a multidiciplinnary approach. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2002: 1-32.
22. Suharti C. Hemoreologi dan trombosis, Didalam: Soetedjo, Bayu A, editor. Neurology update management of post stroke: Temu regional neurologi Jawa Tengah & DIY XIX, Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro, 2002: 1-24.
23. Waterbury L. Keadaan-keadaan yang berhubungan dengan abnormalitas pembekuan dan trombosit, Hematology series, 3rd edition, Jakarta: EGC, 2000: 136-48.
24. Hirsh J, Brain EA. Pathogenesis of thrombosis, Haemoestasis & thrombosis, 2nd edition, Churchill livingstone, 1983: 92-110.
25. Setiabudy R. Hemostasis dan trombosis. Jakarta: Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta, 1992.
26. Sargowo D. Pathogenesis of atherosclerosis : Role of free radical on endothelial dysfunction. Emerging concepts of endothelial dysfunction in atherosclerosis Symposium. Jakarta : 1999.
27. Wijaya A. Disfungsi Endotel aterosklerosis dan trombosis. Forum Diagnosticum Prodia 1998 ;1.
28. Fuster V, Ross R. Atherosclerosis and coronary artery disease, 1st edition, Philadelphia: Lippincott-raven, 1996: 441-55.

29. Warlow CP. Stroke a practical guide to management. Oxford; Blackwell science.1996.
30. Tambunan K. Current concepts in thrombosis, Thrombotic disorders from new concepts to clinical application, 3rd annual thrombosis simposium, Jakarta, 2001.
31. Japimoru J. Parameter risiko trombosis pada penyakit kardio dan serebrovaskuler: Forum diagnosticum Prodia vol 4, 1999.
32. Biller J, Bruno A. Acute ischemic Stroke In : Johnson RT, editor. Current Therapy in Neurologic Disease, 5th edition. Mosby Year Book, 1997.
33. Lumbantobing SM. Peran endotel pada penyakit serebro vaskuler, didalam : Makalah Simposium Nasional I Otak dan Jantung, Jakarta: Bagian Ilmu penyakit dalam FK UI Jakarta, 1999.
34. Gunawan B. Patofisiologi stroke iskemia. Simposium penatalaksanaan terpadu gangguan vaskuler, Semarang:1999.
35. Charles S, Greenberg L, Carolyn L. Blood coagulation and fibrinolysis. In: Richard G, Foerster J, Lukens J, et al. Editors. Wintrobe's Clinical hematology, 10th edition, vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 2002:684-764.
36. Leslie S, Bon C, Patricia M. Platelets in hemostasis and trombosis. In: Richard G, Foerster J, Lukens J, et al. Editors. Wintrobe's Clinical hematology, 10th edition, vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 2002:661-83.
37. The relationship of fibrinogen to other cardiovascular risk factor. In: Dippel K. Fibrinogen a cardiovascular risk factor, 1st edition. Manheim Germany: Boehringer, 1992:27-35.
38. Fibrinogen an independent risk factor for cardiovascular events in epidemiological studies. In: Dippel K. Fibrinogen a cardiovascular risk factor. 1st edition. Manheim Germany: Boehringer, 1992:27-35.

39. Fibrinogen and atherosclerotic vascular diseases. In: Dippel K. Fibrinogen a cardiovascular risk factor. 1st edition. Manheim Germany: Boehringer, 1992:48-52.
40. Wirawan RB. Patofisiologi stroke. Simposium penanganan stroke secara komprehensif menyongsong milenium baru, Semarang 2000 : 27 – 32.
41. Noerjanto M. Diagnosis stroke. Simposium penanganan stroke secara komprehensif menyongsong milenium baru, Semarang 2000 : 33 – 41.
42. Andradi S. Emerging risk factors for stroke. In: Simposium up date on Cerebrovasculer Disease, Jakarta. Perdossi dan Bagian Neurologi FK UI, 1998.
43. Bonita R, Scragg R, Stewart A, Jackson R, Baeglehole R. Cigarette smoking and risk of premature stroke in men and women. BMJ 1986;293: 6-8.
44. Kannel WB, Wolf PA, Castell WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and the risk of cardiovascular diseases. The framingham Study. JAMA 1987; 258: 1183-86.
45. Sacco RL. Risk factors and their management for stroke prevention: Out look for 1999 and beyond. Neurology 1999; 53(suppl 4):15-24.
46. Asdie A. Diabetes militus dan stroke. Didalam: Lamsudin R, Wibowo S, Gofir A. editor. Stroke manajemen komprehensif. Yogyakarta: Berita Kedokteran Masyarakat Program Pendidikan Kedokteran Komunitas FK UGM, Supl.BKM XV(2) 1999 :1-12.
47. Rusdi L. Prevensi primer stroke, Didalam: Lamsudin R, Wibowo S, Gofir A. editor. Stroke manajemen komprehensif. Yogyakarta: Berita Kedokteran Masyarakat Program Pendidikan Kedokteran Komunitas FK UGM, Supl.BKM XV(2) 1999 :51-57.
48. Wibowo S. Upaya pencegahan stroke, Didalam: Lamsudin R, Wibowo S, Gofir A. editor. Stroke manajemen komprehensif. Yogyakarta: Berita Kedokteran Masyarakat Program Pendidikan Kedokteran Komunitas FK UGM, Supl.BKM XV(2) 1999: 85-92.

49. Jorizal J. Hypertension and hipercholesterolemia as the stroke risk factor. Kumpulan makalah dan abstrak pada pertemuan Neurogeriatri I Perdossi 2002, Jakarta, 2002.
50. Darmono. Status glikemi dan komplikasi vaskuler dari diabetes militus. Didalam: Prijanto. Editor. Pendidikan kedokteran berkelanjutan ke-2 Ilmu Penyakit Dalam. Semarang: BP UNDIP, 1997:85-96.
51. Widiastuti MI. Penelitian kausa. Pelatihan metodologi penelitian, Semarang, 2001: 23 – 36.
52. Ghazali MV, Sastromihardjo S, Soedjarwo S, Soelaryo TS, Pramulyo HS. Studi cross sectional, Didalam: Sastroasmoro S, Ismael S. editor. Dasar-dasar metodologi penelitian klinis, FK UI Jakarta:1995: 66-78.
53. Warlow CP. Stroke a practical guide to management, Cambridge: Blackwell science ltd, 1996: 502-23.
54. Sacco RL. Identification of the stroke from individual annual course cerebrovascular and critical care and emergency neurology, American Academy Neurology, San Francisco, 1996: 233.
55. Wiguno P. Stroke hypertension and stroke in the elderly. Kumpulan makalah dan abstrak pada pertemuan Neurogeriatri I, PERDOSI 2002, Jakarta: 2002.
56. Tracy PR, Arnold MA, Ettinger W, et al. The relationship of fibrinogen and factors VII and VIII to incident cardiovascular disease and death in the elderly, AHA, <http://www.atvbaha.org>: 1999.
57. Collin R. Blood pressure, stroke and CHD, short term reduction in blood pressure, overview of randomized drug trial in their epidemiological context. Lancet 1990; 335: 827-38.

58. Suyono S, Masalah Diabetes Di Indonesia. Buku ajar ilmu penyakit Dalam, Jilid I, 3rd edition, Jakarta: Balai Penerbit FK- UI Jakarta 1996 : 571-85.
59. Klein R, Klein B, Moss SE. Epidemiology of Proliferative Diabetic Retinopathy. Diabetes care, 1992;15(12):1875-91.
60. Darmono. Patofisiologi komplikasi vaskuler diabetes melitus. Media Medika Indonesia, Vol.35(2), Semarang: FK-UNDIP, 2000:53-55.
61. Kristensen, Malm M, Nillson, et al. Increased fibrinogen levels and acquired hypofibrinolysis in young adults with ischemic stroke at: <http://www.strokeaha.org>, 1998.
62. Alessandro M, Giusepo S, Giampiero P, et al. Hyperfibrinogenemia is associated with specific histocytological composition and complication of atherosclerotic by TIA. at <http://www.circulationaha.org>, 2000.
63. Giullio M, Anna D, Roberto M, at al. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. at <http://www.atvbaha.org>, 1999.
64. Darmono. Perubahan hemoreologik pada diabetes mellitus. Didalam: Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T, Pemayun TGD. Editor. Naskah lengkap Kongres Nasional V persatuan diabetes Indonesia (PERSADIA), Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro Semarang, 2002: 195-201.
65. Darmono. Status glikemi dan komplikasi vaskuler diabetes mellitus. Didalam: Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T, Pemayun TGD. Editor. Naskah lengkap Kongres Nasional V persatuan diabetes Indonesia (PERSADIA), Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro Semarang, 2002: 57-68.
66. Pemayun TGD. Gambaran makro dan mikroangiopati diabetik di poliklinik endokrin. Didalam: Djokomoeljanto R, Darmono, Suhartono T, Pemayun TGD. Editor. Naskah

lengkap Kongres Nasional V persatuan diabetes Indonesia (PERSADIA), Semarang:
Badan Penerbit Universitas Diponegoro Semarang, 2002: 87-93.